

25 Sep 03

PCT/JP03/03249

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.03.03

SEP 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月18日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-073526

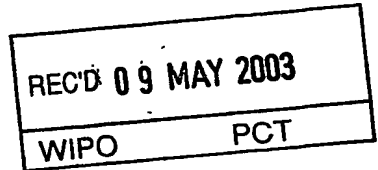
[ST.10/C]:

[JP 2002-073526]

出 願 人

Applicant(s):

塩野義製薬株式会社

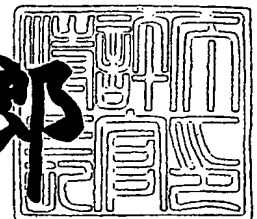


PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月22日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3028953

【書類名】 特許願

【整理番号】 01P00111

【提出日】 平成14年 3月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/546
C07D519/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 西谷 康宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 山野 佳則

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108970

【弁理士】

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-6455-2056

【選任した代理人】

【識別番号】 100113789

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉田 健一

【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【ブルーフの要否】 要

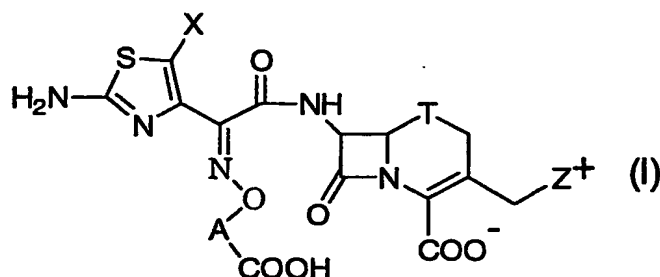
【書類名】 明細書

【発明の名称】 広域セフェム化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：

【化 1】



(式中、

T は、S、SO または O；

X は、ハロゲン、CN、低級アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオ；

A は、置換されていてもよい低級アルキレン；

Z⁺ は、置換されていてもよい、カチオン基を有する N 原子含有ヘテロ環式基)

で示される化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

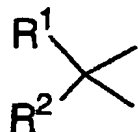
【請求項 2】 T が S である、請求項 1 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】 T が O である、請求項 1 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】 X がハロゲンまたは低級アルキルである、請求項 1 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】 A が式：

【化2】

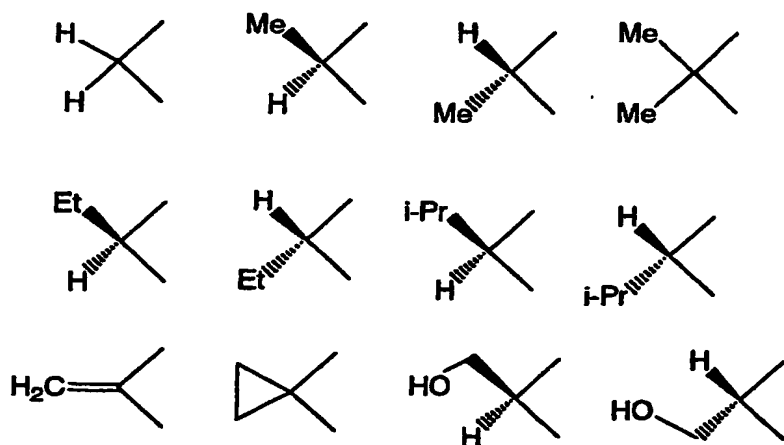


(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、または一緒になって置換されていてもよい低級アルキリデンもしくは置換されていてもよい低級アルキレンを形成する)

で示される2価の基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

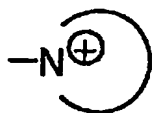
【請求項6】Aが以下のいずれかの式で示される2価の基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化3】



【請求項7】Z⁺が式：

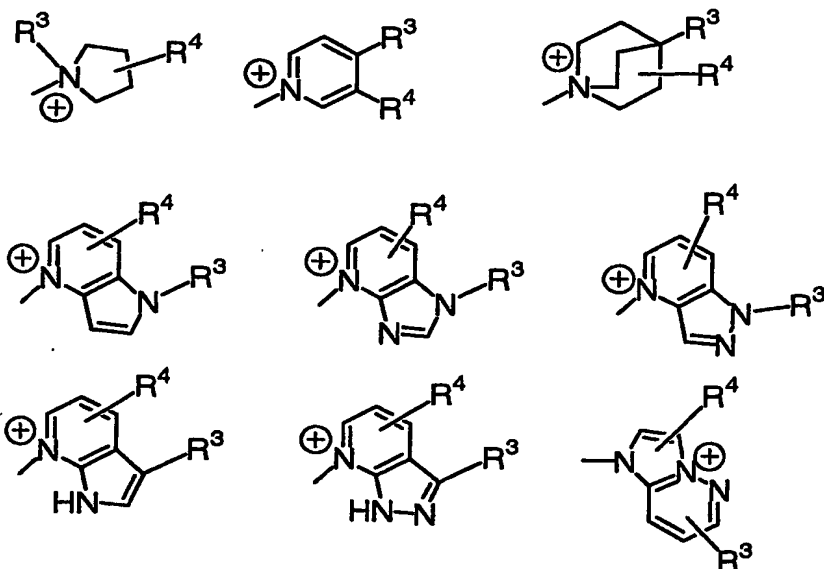
【化 4】



で示され、少なくともN原子を1個以上含有し、1～4個の置換基を有していてもよい、飽和または不飽和の単環式または縮合環式の4級アンモニウム基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】 Z^+ が以下に示すいずれかのヘテロ環式基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化 5】

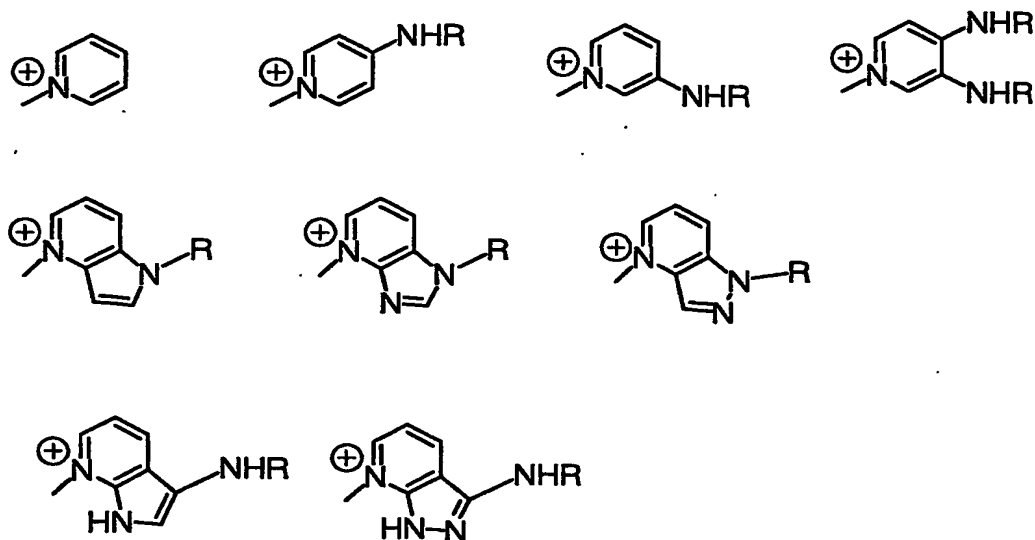


(式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいアミノ)

【請求項9】 Z^+ が以下に示すいずれかのヘテロ環式基である、請求項1記載の

化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化6】



(式中、各Rは、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アミノ低級アルキル、低級アルキルアミノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニルアミノ低級アルキル、または低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル)

【請求項10】 TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが請求項5または6に示される2価の基；Z⁺が請求項7～9のいずれかに示されるヘテロ環式基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項11】 TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが請求項6に示される2価の基；Z⁺が請求項9に示されるヘテロ環式基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項12】 TがO；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが請求項5または

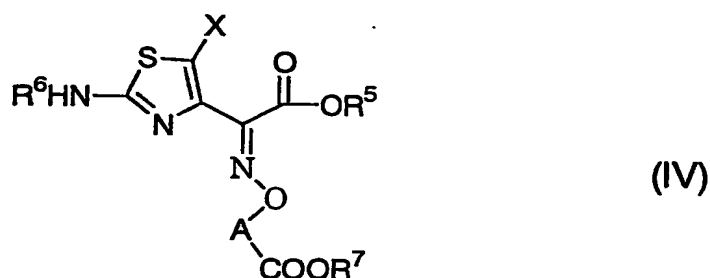
6に示される2価の基； Z^+ が請求項7～9のいずれかに示されるヘテロ環式基である、請求項1記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項13】 請求項1～12のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

【請求項14】 請求項1～12のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する抗菌薬。

【請求項15】 式：

【化7】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、低級アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオ；Aは、置換されていてもよい低級アルキレン； R^5 は水素またはカルボシ保護基； R^6 は水素またはアミノ保護基； R^7 は水素またはカルボキシ保護基)で示される化合物またはその塩。

【請求項16】 Xがハロゲンまたは低級アルキルである、請求項15記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項17】 Xがハロゲンである、請求項15記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、種々の病原性細菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示す広域セフェム化合物およびそれを含有する医薬組成物、ならびにその製造方法や製造中間体に関する。本発明化合物は、特に β -ラクタマーゼに安定であり、緑膿菌を含む β -ラクタマーゼ産生のセフェム耐性菌に対しても有効である。

【0002】

【従来の技術】

グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有するいわゆる広域セフェム化合物としては、近年、セフェム骨格の7位がアミノチアゾールまたはアミノチアジアゾールでかつ3位が環状タイプの4級アンモニウムメチル基である化合物が注目されている。例えば7位がアミノチアゾールのものとしては、塩酸セフェピム (cefepime, USP 4,406,899)、硫酸セフピロム (USP 4,609,653, 特開昭57-192394)、硫酸セフォセリス (cefoselis, 特開平7-196665, W097/41128) 等が、また同位がアミノチアジアゾールのものとしてはセフクリジン (cefclidin, USP 4,748,171)、塩酸セフォゾプラン (cefozopran, USP 4,864,022, 特開平62-149682, 特開平3-47189) 等が知られている。さらに同タイプのセフェム化合物を開示した文献として、特開昭58-4789には3位に「置換されていてもよい窒素原子2個以上含有複素環カチオン基」を有するセフェム化合物が、また特開昭60-155183には同位に「窒素原子2個以上を含有する不飽和縮合複素環式カチオン基」を有するセフェム化合物がそれぞれ開示されている。

また、特開昭60-97982、特開昭59-130294、特開昭60-34973、特開昭62-114990、特開昭64-42491、およびWO 87/06232号等には、7位のアミノチアゾール環上にハロゲンを有するか、または7位オキシム部分の末端がCOOHで置換されたセフェム化合物が開示されている。しかし、これらの文献には、両方の構造的特徴を兼ね備えたセフェム化合物は何ら具体的には記載されていない。

さらに、3位に4級アンモニウム基を有しかつ7位にアミノチアゾール-オキシミノ型の側鎖を有するセフェム化合物は、第3世代セフェム薬と呼ばれ、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しても有効であることが知られている。例えば

、セフトジダイム (ceftazidime) は β -ラクタマーゼに安定であり、第3世代セフェム薬の中では β -ラクタマーゼ産生の緑膿菌に対しても比較的強い活性を有することが報告されている (Acta Microbiologica Hungarica 35 (4), pp. 327-359 (1988)等)。

このような状況下、最近ではグラム陰性菌の中にも第3世代セフェム薬に耐性を示す菌が増加してきており、 β -ラクタマーゼ、特にクラスC型 β -ラクタマーゼ産生によるセフェム耐性緑膿菌の臨床分離頻度が高くなっており、世界的な社会問題となっている (「最近の β -ラクタマーゼの分類と疫学」, 臨床と微生物 Vol.26 No.2 1999.3 P103-109)。しかし、該セフェム耐性緑膿菌に対して十分な抗菌活性を示すセフェム剤はこれまで報告されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

よって、新規な広域セフェム化合物、好ましくは β -ラクタマーゼ産生のセフェム耐性緑膿菌に対しても十分な抗菌活性を示すセフェム化合物、より好ましくは注射用セフェム化合物の開発が要望されていた。

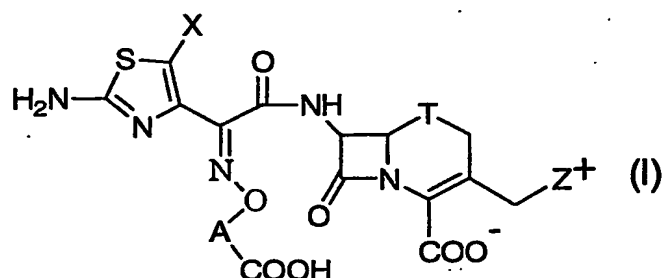
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意検討した結果、セフェム化合物の7位側鎖のアミノチアゾール環にハロゲン原子等を導入し、 α 位炭素に結合しているオキシム基の末端にカルボキシル基を導入し、かつ3位にN原子含有ヘテロ環式基、より好ましくは4級アンモニウム基を導入すれば、セフェム耐性緑膿菌が産出する β -ラクタマーゼ等に対する安定性が向上して、該緑膿菌に対する抗菌活性が特に増強されることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

(1) 式:

【化 8】



(式中、

T は、S、SO または O；

X は、ハロゲン、CN、低級アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオ；

A は、置換されていてもよい低級アルキレン；

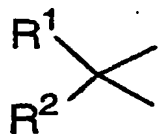
Z⁺ は、置換されていてもよい、カチオン基を有する N 原子含有ヘテロ環式基) で示される化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

(2) T が S である、上記 (1) 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。(3) T が O である、上記 (1) 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。(4) X がハロゲンまたは低級アルキルである、上記 (1) 記載の化合物、エステル体、もしくはその 7 位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【0005】

(5) A が式：

【化9】

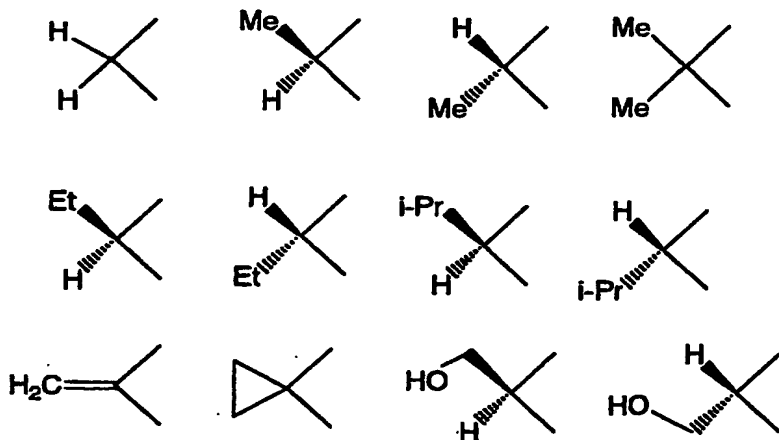


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、または一緒になって置換されていてもよい低級アルキリデンもしくは置換されていてもよい低級アルキレンを形成する)

で示される2価の基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

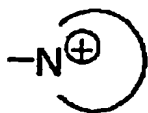
(6) Aが以下のいずれかの式で示される2価の基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化10】



(7) Z^+ が式:

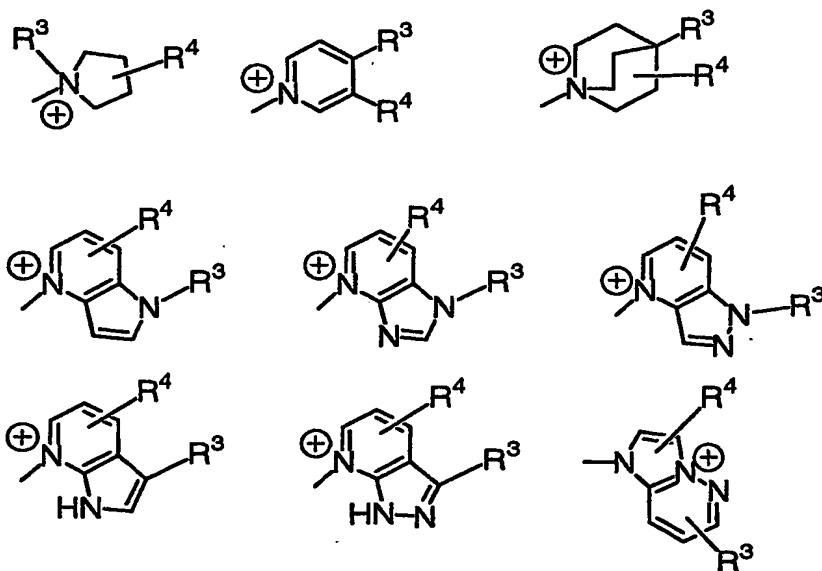
【化 1 1】



で示され、少なくともN原子を1個以上含有し、1～4個の置換基を有していてもよい、飽和または不飽和の単環式または縮合環式の4級アンモニウム基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

(8) Z^+ が以下に示すいずれかのヘテロ環式基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化 1 2】

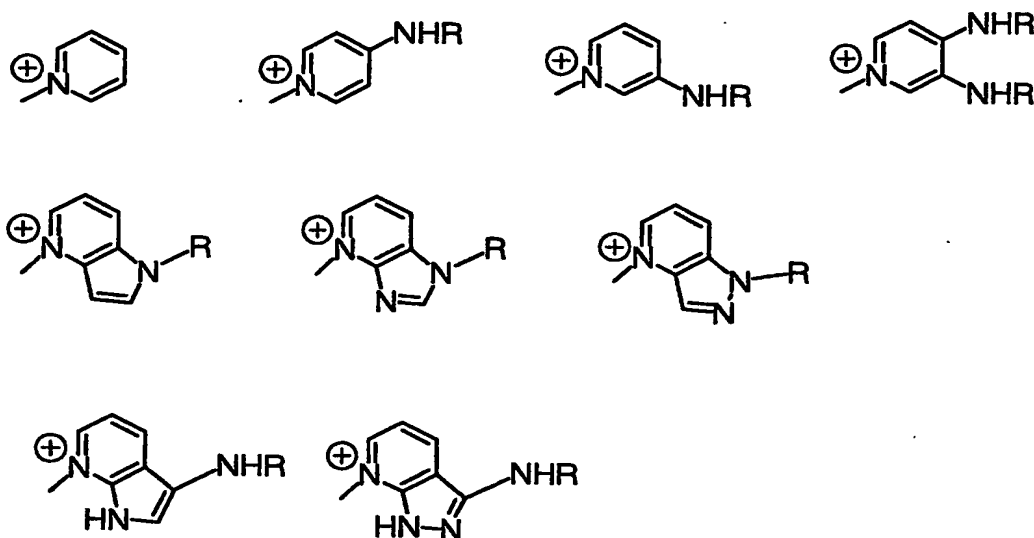


(式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいアミノ)

(9) Z^+ が以下に示すいずれかのヘテロ環式基である、上記(1)記載の化合

物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化13】



(式中、各Rは、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アミノ低級アルキル、低級アルキルアミノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニルアミノ低級アルキル、または低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル)

【0006】

(10) TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記(5)または(6)に示される2価の基；Z⁺が上記(7)～(9)のいずれかに示されるヘテロ環式基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

(11) TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記(6)に示される2価の基；Z⁺が上記(9)に示されるヘテロ環式基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護

体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

(12) TがO；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記(5)または(6)に示される2価の基；Z⁺が上記(7)～(9)のいずれかに示されるヘテロ環式基である、上記(1)記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

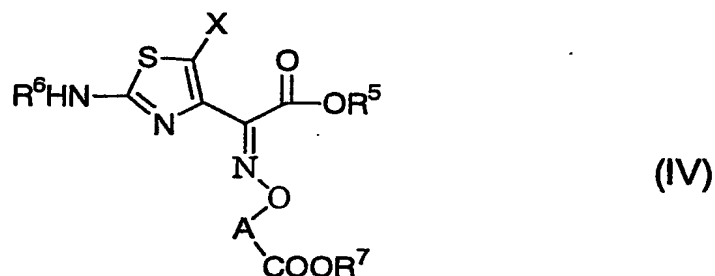
【0007】

(13) 上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

(14) 上記(1)～(12)のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する抗菌薬。

(15) 式：

【化14】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、低級アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオ；Aは、置換されていてもよい低級アルキレン；R⁵は水素またはカルボシ保護基；R⁶は水素またはアミノ保護基；R⁷は水素またはカルボキシ保護基)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

(16) Xがハロゲンまたは低級アルキルである、上記(15)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(17) Xがハロゲンである、上記(15)記載の化合物またはその製薬上許容

される塩。

さらに本発明は、本発明化合物の製造方法、本発明化合物を投与する細菌感染症の予防または治療方法、および抗菌剤を製造するための本発明化合物の使用を提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は特に断りのない限り、単独または他の用語と併用のいずれの場合も、以下の意味を有するものとする。

(Tの定義)

Tは、S、SOまたはOであり、好ましくはSまたはOであり、特に好ましくはSである。

(Xの定義)

Xは、ハロゲン、CN、低級アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオである。

ハロゲンとしては、F、Cl、Br等が例示される。好ましくはClまたはBrであり、特に好ましくはClである。

低級アルキルは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が例示される。好ましくはC1～C3アルキル、特に好ましくはメチルである。

低級アルコキシは、上記低級アルキルが結合したオキシを包含し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が例示される。好ましくはC1～C3アルコキシ、特に好ましくはメトキシである。

低級アルキルチオは、上記低級アルキルが結合したチオを包含し、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が例示される。好ましくはC1～C3アルキルチオ、特に好ましくはメチルチオである。

Xとして好ましくは、ハロゲン（例：Cl、Br）または低級アルキル（例：

メチル)である。

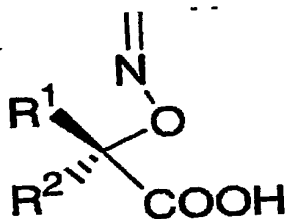
(Aの定義)

Aは、化合物(I)の抗菌活性等に悪影響を及ぼさない2価の基であれば必ずしも限定されないが、好ましくは、 R^1 および R^2 等で置換されていてもよい低級アルキレンである。

該低級アルキレンは、前記低級アルキル由来の2価の基であり、好ましくはC1～C3アルキレンであり、より好ましくはメチレン($-CH_2-$)である。

Aはさらに好ましくは、前記の R^1 および R^2 で置換されたメチレンであり、好ましくは以下の立体配置をとる。

【化53】



(R^1 、 R^2 の定義)

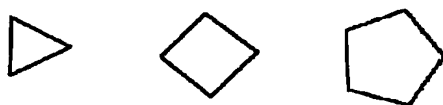
R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい低級アルキル、または一緒になって置換されていてもよい低級アルキリデンもしくは置換されていてもよい低級アルキレンを形成する。

該低級アルキルとしては、前記低級アルキルが例示されるが、好ましくはC1～C4アルキル、より好ましくはメチル、エチル、またはプロピル(例：n-プロピル、i-プロピル)、特に好ましくはメチルである。

該低級アルキリデンは、上記低級アルキルの同一炭素原子から水素原子2個が失われて生ずる2価の基を包含し、例えば、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_3$ 、 $=CHCH_2CH_3$ 、 $=C(CH_3)_2$ 、 $=CHC(CH_3)_3$ 、等が例示される。好ましくは、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_3$ 、または $=C(CH_3)_2$ であり、特に好ましくは、 $=CH_2$ である。

該低級アルキレンは、 $-(CH_2)_n-$ (n は2～4の整数、好ましくは2)で示される基を包含する。 R^1 および R^2 が一緒になって低級アルキレンを形成する場合、それらは隣接する炭素原子と一緒に以下に例示されるシクロアルキルを形成し、好ましくはシクロプロピルまたはシクロブチル、特に好ましくはシクロプロピルを形成する。

【化15】



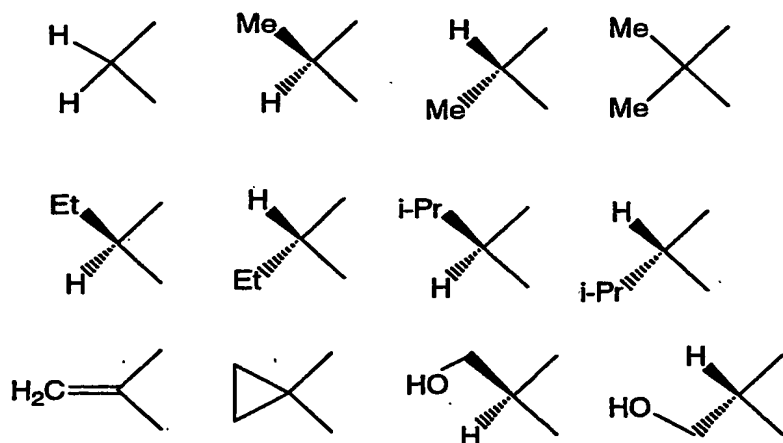
上記の低級アルキル、低級アルキリデン、または低級アルキレンが置換されている場合の置換基としては、ハロゲン (例: F、Cl)、ヒドロキシ、低級アルコキシ (例: メトキシ、エトキシ) 等が例示されるが、好ましくはヒドロキシである。

(R^1 , R^2) の組み合わせとして特に好ましくは、(メチル, 水素)、(水素, メチル)、(メチル, メチル) または一緒になって $=CH_2$, $-(CH_2)_2-$ 等の場合である。

【0009】

Aは、好ましくは、以下に示されるいずれかの2価の基を包含する。

【化 16】



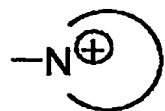
(Me = CH₃; Et = CH₂CH₃; i-Pr = CH(CH₃)₂)

(Z⁺の定義)

Z⁺は、置換されていてもよい、カチオン基を有するN原子含有ヘテロ環式基である。薬理活性に悪影響を及ぼさない限り、該置換基の数や位置、カチオンの位置、およびヘテロ環の種類は特に限定されない。すなわちZ⁺としては、セフェム化合物の3位のヘテロ環式基として当業者に周知または容易に認識できるものであれば、種々のものが包含される。カチオンは好ましくは、化合物(I)の3位のメチレン基に隣接するN原子上に存在する。

Z⁺は、好ましくは式：

【化 17】



で示され、少なくともN原子を1個以上、好ましくは1～4個、さらに好ましくは1～3個または1～2個含有し、1～4個の置換基を有していてもよい、飽和または不飽和の、単環式または縮合環式の4級アンモニウム基である。該ヘテロ

環はさらに1または2以上のOおよび／またはSを含有していてもよい。該ヘテロ環は、好ましくは5～9員環である。

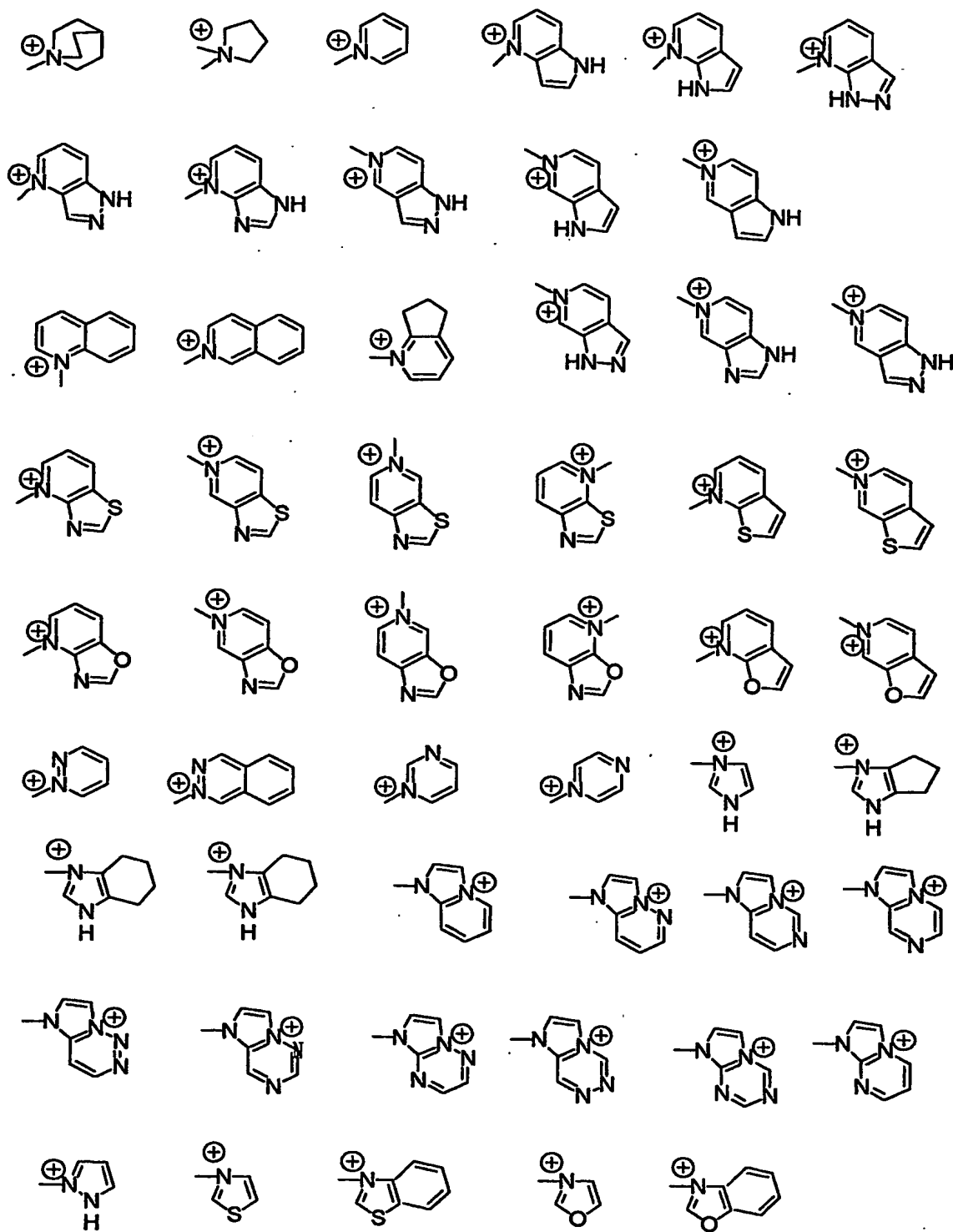
飽和のN原子含有ヘテロ環としては、ピロリジン、ピラゾリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリニン、およびそれらを含む縮合環が例示される。

不飽和のN原子含有ヘテロ環としては、単環（例：ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ミリミジン、ピラジン、トリアジン、トリアゾール、ピロール、ピラゾール）、およびそれらの単環を環内に含む縮合2環（例：インドール、ベンズイミダゾール、ベンズピラゾール、インドリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、ベンゾイソキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾキサジアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンゾトリアゾール、プリン、インドリン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、チアゾロ[4,5-c]ピリジン、1,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-b]ピラジン、1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン等）を包含する。

具体的にはZ⁺は、例えば、置換されていてもよい以下に示すヘテロ環基を包含する。

【0010】

【化 18】



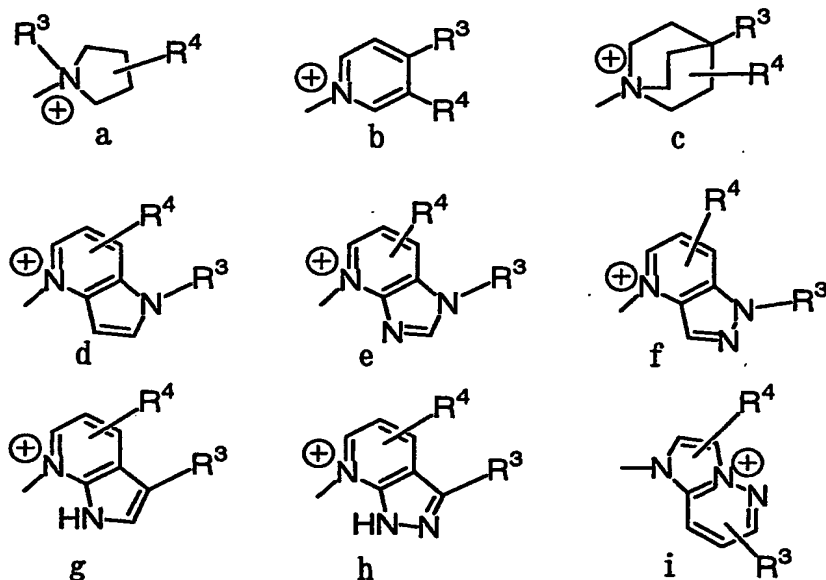
上記ヘテロ環式基が置換基を有する場合、置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル（置換基：アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シクロ

アルキル、カルボキシ、低級アルコキシ（例：メトキシ）、 CONH_2 、低級アルコキシカルボニルアミノ（例： NHCOOCH_3 ）、低級アルキルカルボニルアミノ（例： NHCOCH_3 ）、ハロゲン、オキソ等）；置換されていてもよいアミノ（置換基：低級アルキル（例：メチル、エチル、プロピル）、アミノ低級アルキル（例： $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）、低級アルキルアミノ低級アルキル（例： $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ）等）；置換されていてもよいカルバモイル（置換基：メチル、エチル等）；低級アルキレン（例： $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）；置換されていてもよい低級アルケニル（例： $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）；ヒドロキシ；ニトロ；低級アルコキシ（例： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）；低級アルキルチオ（例： $-\text{SCH}_3$ ）；低級アルコキシカルボニル（例： $-\text{COOCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ）およびハロゲン（例：F、Cl等）等から選択される同一または異なる1以上、好ましくは1～4個、より好ましくは1～3個、特に好ましくは1～2個の置換基が例示される。上記”低級”とは、好ましくはC1～C6、より好ましくはC1～C3を意味する。該ヘテロ環式基上の置換基として好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニルや置換されていてもよいアミノであり、また以下に示す R^3 や R^4 、また”-R”や、”-NHR”を包含する。

【0011】

Z^+ は好ましくは以下に示すヘテロ環式基であり、より好ましくはb、d、またはeで示される基等である。

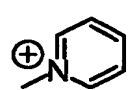
【化 19】



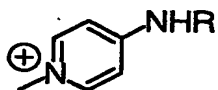
R^3 および R^4 は、前記ヘテロ環上の置換基から任意に選択されるが、好ましくはそれぞれ独立して水素、前記の置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、または置換されていてもよいアミノ等であり、以下の”-R”や、”-NHR”も包含する。

Z^+ はより好ましくは以下に示すヘテロ環式基であり、より好ましくはb-2、d-1、e-1の基等である。

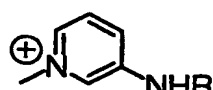
【化 20】



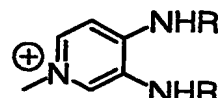
(b-1)



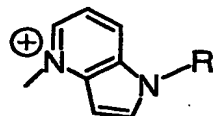
(b-2)



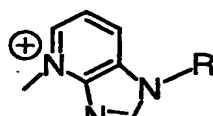
(b-3)



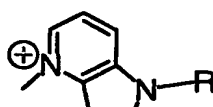
(b-4)



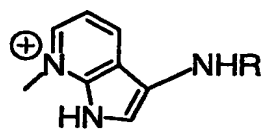
(d-1)



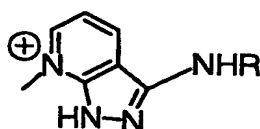
(e-1)



(f-1)



(g-1)



(h-1)

各Rは、前記ヘテロ環上の置換基から任意に選択されるが、好ましくはそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル等である。より好ましくは、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アミノ低級アルキル、低級アルキルアミノ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニルアミノ低級アルキル、または低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキルである。Rはより好ましくは、水素、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等である。

【0012】

化合物 (I) は好ましくは以下の化合物を包含する。

(a) TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記(5)または(6)に示される2価の基； Z^+ が前記(7)～(9)のいずれかに示されるヘテロ環式基である化合物。

(b) TがS；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記(6)に示される2

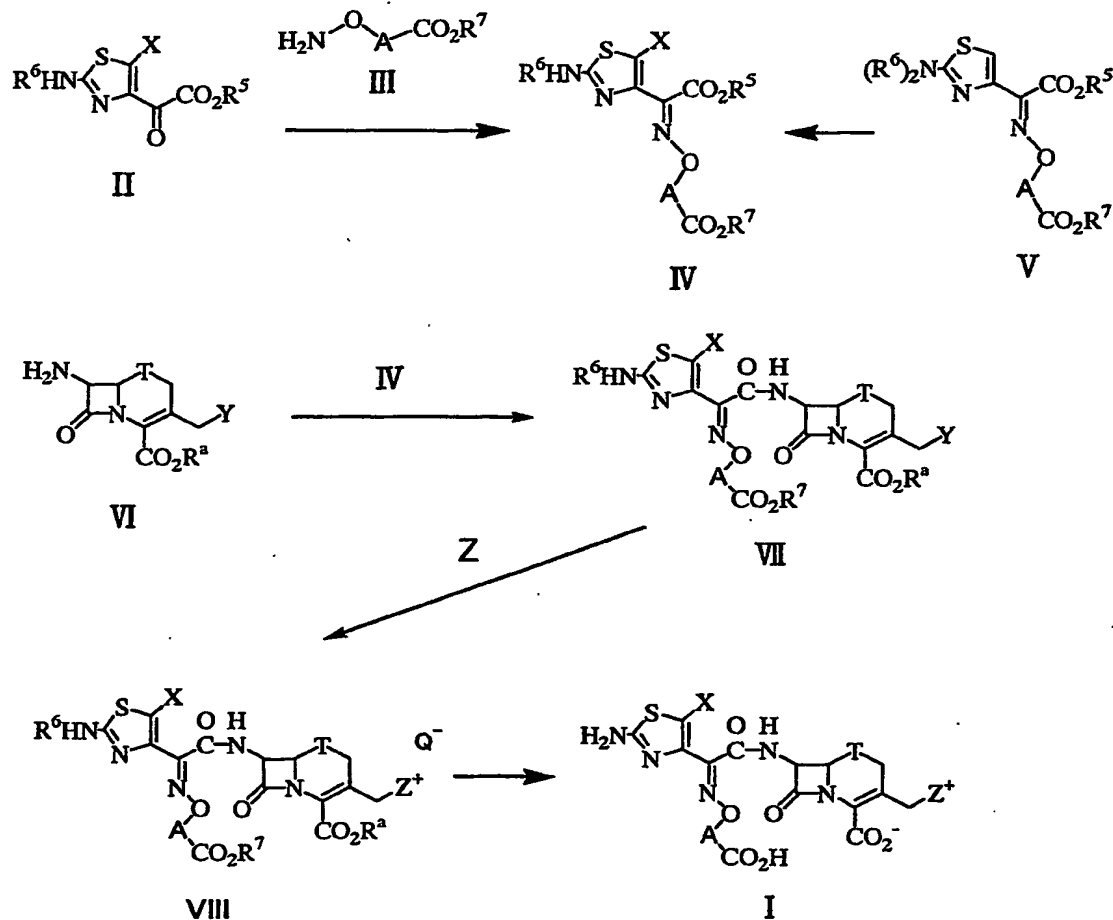
価の基； Z^+ が前記（9）に示されるヘテロ環式基である化合物。より好ましくはXはハロゲンであり、かつ Z^+ は前記（b-2）、（d-1）、または（e-1）の基である。

（c）TがO；Xがハロゲンまたは低級アルキル；Aが上記（5）または（6）に示される2価の基； Z^+ が前記（7）～（9）のいずれかに示されるヘテロ環式基である化合物。

より好ましくは、実施例1、3、4、5、8、9、18、19、20等の化合物が例示され、さらに好ましくは実施例8、9、18、20等の化合物が例示される。

次に化合物（I）の代表的な製法を以下に説明する。

【化21】



（式中、Tは前記と同意義； R^5 は水素またはカルボシ保護基； R^6 は水素または

アミノ保護基； R^7 は水素またはカルボキシ保護基； R^a は水素またはカルボキシ保護基；Yは脱離基（例：ヒドロキシ、ハロゲン（Cl、Br、I等）、カルバモイルオキシ、置換カルバモイルオキシ、アシルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等）；Q⁻はハロゲン等の対イオン）

【0013】

(1) 7位側鎖原料

(A法)

化合物(II)と化合物(III)を反応させることにより化合物(IV)が得られる。この場合、好ましくは R^5 は水素； R^6 はアミノ保護基； R^7 はカルボキシ保護基である。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対して通常、約1～10モル、好ましくは約1～2モルである。

反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：MeCN、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。

反応温度は、通常、約-20～100℃、好ましくは約0～50℃である。

(B法)

化合物(V)をハロゲン化した後、所望により脱保護することにより化合物(IV)が得られる。この場合、好ましくは、 R^5 は化合物(V)ではカルボキシ保護基、化合物(IV)では水素； R^6 はアミノ保護基； R^7 はカルボキシ保護基である。

ハロゲン化剤としては、N-クロロスクシンイミド、N-クロロフタルイミド、塩素、N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、臭素などが例示される。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対して通常、約 1 ~ 2 0 モル、好ましくは約 1 ~ 2 モルである。

反応溶媒としては、前記と同様のものが例示される。

反応温度は、通常、約 - 1 0 ~ 1 0 0 °C、好ましくは約 0 ~ 5 0 °C である。

【 0 0 1 4 】

(2) 7 位アシル化

化合物 (VI) と化合物 (IV) を反応させることにより化合物 (VII) が得られる。この場合、好ましくは、 R^a はカルボキシ保護基； R^5 は水素； R^6 はアミノ保護基； R^7 はカルボキシ保護基である。

化合物 (IV) の使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対して通常、約 1 ~ 5 モル、好ましくは約 1 ~ 2 モルである。

反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：MeCN、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。

反応温度は、通常、約 - 4 0 ~ 1 0 0 °C、好ましくは約 0 ~ 3 0 °C である。

また化合物 (VII, T = SO) は、化合物 (VII, T = S) を酸化することにより得ることもできる。

酸化剤としては、m-Cl過安息香酸 (m-CPBA)、過酸化水素、過酢酸等が例示される。

化合物 (VI) は文献（例：特開昭 6 0 - 2 3 1 6 8 4、特開昭 6 2 - 1 4 9 6 8 2 等）記載の方法に準じて合成できる。

上記アミド化反応は、カルボシル部分を反応性誘導体（例：無機塩基塩、有機塩基塩、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル）に変換して行ってもよい。該無機塩基としてはアル

カリ金属(例: Na, K等)、アルカリ土類金属(例: Ca, Mg)などが、有機塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、tert-ブチルジメチルアミン、ジベンジルメチルアミン、ベンジルジメチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなどが、酸ハライドとしては酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノアルキル炭酸混合酸無水物、脂肪族カルボン酸混合酸無水物、芳香族カルボン酸混合酸無水物、有機スルホン酸混合酸無水物などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミドなどが例示される。活性エステルとしては有機リン酸エステル(例: ジエトキシリン酸エステル, ジフェノキシリン酸エステルなど)、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステルなどが例示される。活性チオエステルとしては、芳香族複素環チオール化合物とのエステル(例: 2-ピリジルチオールエステル)などが例示される。また上記反応においては所望により適当な縮合剤を用いてもよい。縮合剤としては例えば、1-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (WSCD·HCl)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン、2-クロロピリジニウムメチルアイオダイド、2-フルオロピリジニウムメチルアイオダイドなどが用いられる。

【0015】

(3) 3位側鎖形成

化合物(VII)とZ(:置換されていてもよいN原子含有ヘテロ環)を反応させることにより化合物(VIII)が得られる。この場合、好ましくは、 R^6 はアミノ保護基; R^7 はカルボキシ保護基; R^a はカルボキシ保護基である。なお、化合物(III)のZ上に置換基としてアミノ等の官能基が存在する場合には、保護基で保護されていてもよい。

Zの使用量は、化合物(VII) 1モルに対して通常、約1~10モル、好ましくは約1~2モルである。

反応溶媒としては、例えばエーテル類(例: ジオキサン、テトラヒドロフラン

、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル)、エステル類(例:ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル)、ハロゲン化炭化水素類(例:ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、炭化水素類(例:n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、アミド類(例:ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン)、ケトン類(例:アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類(例:MeCN、プロピオニトリル)、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。

反応温度は通常、約0~100℃、好ましくは約0~50℃、より好ましくは約10~30℃である。

反応促進剤として、NaI等を使用してもよい。

(4) 脱保護

化合物(VIII)を当業者周知の方法により脱保護反応に付すことにより化合物(I)が得られる。

反応溶媒としては、例えばエーテル類(例:アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル)、エステル類(例:ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル)、ハロゲン化炭化水素類(例:ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、炭化水素類(例:n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、アミド類(例:ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン)、ケトン類(例:アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類(例:MeCN、プロピオニトリル)、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。

反応温度は通常、約-30~100℃、好ましくは約0~50℃、より好ましくは約0~10℃である。

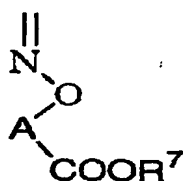
触媒としては、ルイス酸(例: AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4)、プロトン酸(例: HCl , H_2SO_4 , HClO_4 , HCOOH , フェノール)等が使用できる。

なお得られた化合物(I)を更に化学修飾して別の化合物(I)や、エステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を合成することもできる。

【0016】

化合物 (I) のエステルとは、好ましくは7位側鎖上のまたは4位のカルボキシルにおけるエステル体を包含する。7位側鎖上のカルボキシルにおけるエステル体は、式：

【化22】

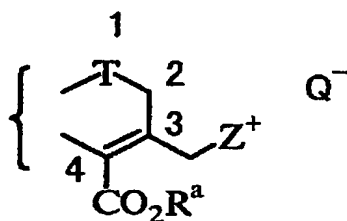


(R⁷は、カルボキシ保護基等のエステル残基)

で示されるようにエステル構造になっている化合物を意味する。該エステルは、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルも包含する。

化合物 (I) の4位のカルボキシルにおけるエステル体とは、4位部分が式：

【化23】



(R^aは、カルボキシ保護基等のエステル残基；Q⁻はハロゲンなどの対イオン)

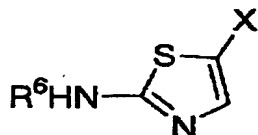
で示されるようにエステル構造になっている化合物を意味する。該エステルは、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルも包含する。

上記のカルボキシ保護基としては、低級アルキル（例：メチル、エチル、t-ブチル）、（置換）アラルキル（例：ベンジル、ベンズヒドリル、p-メトキシ

ベンジル、p-ニトロベンジル)、シリル基(t-ブチルジメチルシリル、ジフェニルt-ブチルシリル)等が例示される。

化合物(I)の7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体とは、該チアゾール環が式:

【化24】



(R^6 は、アミノ保護基)で示される環になっている化合物を意味する。該アミノ保護基は、体内で容易に代謝されてアミノになる基も包含する。上記のアミノ保護基としては、低級アルコキシカルボニル(例:t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル)、(置換)アラルカノイル(例:p-ニトロベンゾイル)、アシル(例:ホルミル、クロロアセチル)等が例示される。

【0017】

化合物(I)の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属(Na, K等)、アルカリ土類金属(Mg等)、有機塩基としては、プロカイン、2-フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ポリヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルコサミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。

化合物 (I) の溶媒和物の溶媒としては水やアルコールが例示される。

さらに本発明は、前記化合物 (IV) および (VII) をも提供する。これらの化合物は、化合物 (I) の製造中間体として有用である。特に化合物 (IV) は、化合物 (I) の抗菌活性を発揮する上で重要な中間体である。化合物 (IV) において好ましくは、X がハロゲンまたは低級アルキルであり、より好ましくはハロゲン (例: Cl、Br) である。

【0018】

本発明化合物はスペクトルの広い抗菌活性を有し、人を含む各種哺乳動物における病原性細菌により生ずる種々の疾病、例えば気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髄膜炎、中耳炎、腸炎、畜膿、創傷感染、日和見感染等の予防又は治療のために使用され得る。

本発明化合物は、特に緑膿菌、大腸菌、インフルエンザ菌等を含むグラム陰性菌に対して高い抗菌活性を示す。とりわけセフェム耐性の緑膿菌が産出する β -ラクタマーゼ (特にC型 β -ラクタマーゼ) に対して極めて安定であるので、該耐性緑膿菌に対しても有効である。よって、 β -ラクタマーゼ阻害剤を併用しなくても単独で優れた治療効果を発揮する。また本発明化合物はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、ペニシリン耐性肺炎ブドウ球菌 (PRSP) 等を含むグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有している。さらに体内動態として、血中濃度が高い、効果の持続時間が長い、組織移行性が顕著である等の特徴も有している。また本発明化合物は、水溶性が高く、特に注射薬として好適である。

化合物 (I) は、注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または経口的に投与できるが、好ましくは注射剤として投与される。投与量は、通常、患者または動物の体重 1 kg 当たり、約 0.1 ~ 100 mg/日、好ましくは約 0.5 ~ 50 mg/日を、所望により 1 日 2 ~ 4 回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば蒸留水、生理食塩水などであり、また pH 調節のための塩基等を使用してもよい。カプセル剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合の担体は、公知の賦形剤 (例: デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤 (例: デンプン、アラビアゴム、カルボキシメ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例:ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)等である。

【0019】

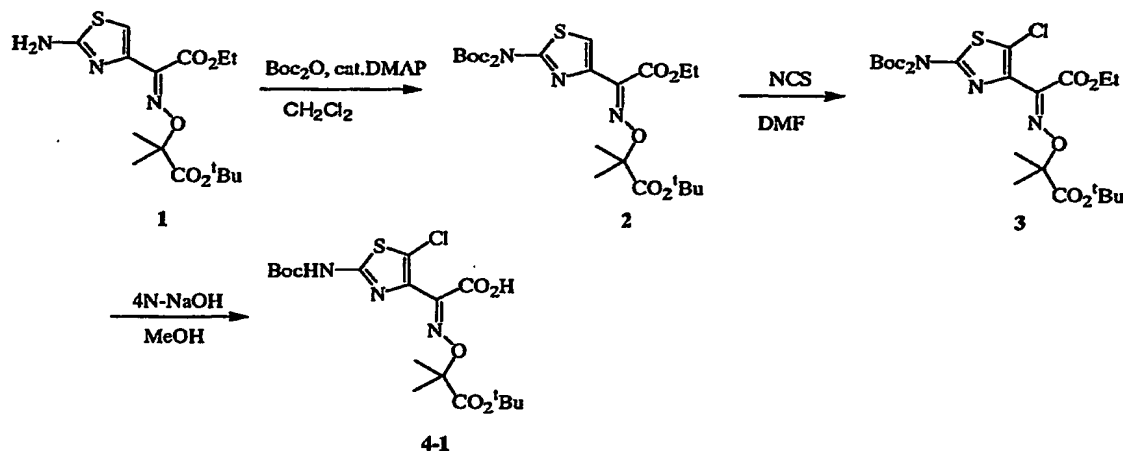
以下の参考例、実施例を示す。

(略号)

Me:メチル; Et:エチル; iPr:イソプロピル; Bu:ブチル; Ac:アセチル
; DMF:ジメチルホルムアミド; THF:テトラヒドロフラン; DMA:ジメチルアセ
トアミド; WSCD:1-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド; m
-CPBA:m-クロロ過安息香酸; Boc:t-ブトキシカルボニル; PMB:p-メトキシ
ベンジル; BH:ベンズヒドリル; TBSO:t-ブチルジメチルシリル

参考例1 (7位側鎖の合成)

【化25】



(1) 化合物1 (71.4g, 200 mmol)の乾燥 CH_2Cl_2 714ml溶液に室温下、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)2.44g(0.1eq)を加え、続いて Boc_2O 95.2ml(2.1eq)を滴下。この反応溶液を室温下21時間攪拌した後、1N-HCl 19mlを加えた飽和 NH_4Cl 水溶液に注加し、有機層を分取。分取した有機層をbrine洗浄後、無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、減圧濃縮して化合物2 (112g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.43(9H, s), 1.51(6H, s), 1.53(18H, s), 4.36(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.38(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2979, 2938, 1781, 1743, 1722, 1494, 1457, 1369, 1346, 132

8,1284, 1135.

MS(ESI):558⁺(M+H⁺)

元素分析 C₂₅H₃₉N₃O₉S

計算値: C,53.84; H,7.05; N,7.54; S,5.75 (%)

実験値: C,53.70; H,6.91; N,7.49; S,5.81 (%)

(2) 化合物2 101g(181mmol)をDMF 400 mlに溶解後、室温下においてN-クロロスクシンイミド(NCS) 9.65g(0.4eq)を加え室温下3時間攪拌する。これにNCS 9.65g(0.4eq)を追加し室温下2時間攪拌した後、NCS 9.65g(0.4eq)を更に追加し室温下4時間攪拌した。その後4℃にて終夜静置した反応溶液をNa₂SO₄ 30gを溶かした1000ml 水溶液に注加し、AcOEt抽出(500ml, 2回)した。得られた有機層をbrine洗浄、無水Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製、減圧下濃縮後、化合物3 (104g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.44(9H, s), 1.52(6H, s), 1.53(18H, s), 4.33(2H, q, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2979, 2938, 1781, 1743, 1722, 1494, 1457, 1369, 1346, 1328, 1284, 1135.

MS(ESI):614⁺(M+Na⁺)

元素分析 C₂₅H₃₈ClN₃O₉S

計算値: C,50.71; H,6.47; N,7.10; S,5.42; Cl,5.99 (%)

実験値: C,50.57; H,6.40; N,7.01; S,5.13; Cl,5.93(%)

(3) 化合物3 83.2g(140mmol)をMeOH 1600 mlに溶解後、氷冷下において8N-NaOH 175ml を滴下した。氷冷下0.5時間攪拌後、温度を上げて室温下5.5時間攪拌した。この反応溶液に5N-HCl 210ml を滴下し(滴下後、反応溶液のpH 5.3)、終夜室温下で静置した。減圧下濃縮しMeOHを留去すると白色沈殿物が析出してきたので、水1000mlを加え、ろ取した。得られた白色固体を氷水にて洗浄した後、減圧下乾燥させ化合物4-1 60.9gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 1.52(9H, s), 1.58(6H, s), 5.20-6.20(2H, brs).

IR (KBr) cm⁻¹: 3426, 3220, 3081, 2981, 2937, 1720, 1556, 1455, 1394, 136

9, 1249, 1155.

MS(ESI): 464⁺ (M+H⁺)

元素分析 C₁₈H₂₆ClN₃O₇S · 0.6 H₂O

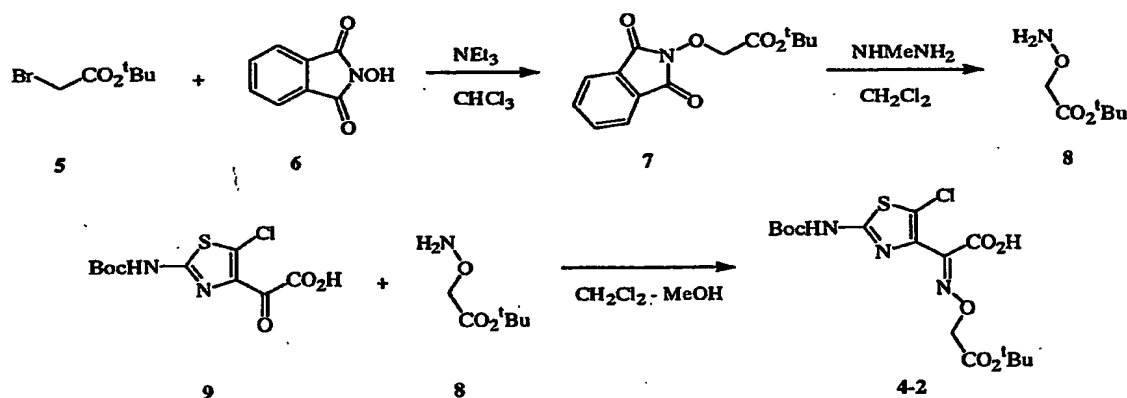
計算値: C, 45.54; H, 5.77; N, 8.85; S, 6.75; Cl, 7.47 (%)

実験値: C, 45.38; H, 5.59; N, 8.82; S, 6.67; Cl, 7.75 (%)

【0020】

参考例 2 (7位側鎖の合成)

【化 26】



(1) 化合物5 (8.8ml, 60 mmol)と化合物6 (6.52g 40mmol)の乾燥CHCl₃ 180ml溶液に氷冷下、トリエチルアミン 6.12mlを滴下し、室温下3日間攪拌した。これにトリエチルアミンを 3.0ml 追加後、更に1日間室温下で攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液に注加後、CHCl₃抽出した。得られた有機層を飽和NH₄Cl水溶液で洗浄後、無水MgSO₄にて乾燥、減圧下濃縮し、化合物7 10.5g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49(9H, s), 4.71(2H, s), 7.70-7.90(4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2980, 2939, 1788, 1745, 1730, 1465, 1441, 1374, 1247, 1186, 1160, 1137, 1043.

MS(ESI): 300⁺ (M+Na⁺)

元素分析 C₁₄H₁₅NO₅ · 0.2 H₂O

計算値: C, 59.87; H, 5.53; N, 4.99 (%)

実験値: C, 60.04; H, 5.55; N, 5.13 (%)

(2) 化合物7 (1.67g 6mmol)の乾燥CH₂Cl₂ 16ml溶液に氷冷下、メチルヒドラジン

0.32mlを加え氷冷下にて15分攪拌した。析出してきた白色沈殿をろ過によって除去し、ろ液中に化合物8を得た。このろ液にMeOH 6mlを加えて氷冷下、化合物9 (1.53g 5mmol)を加えた。氷冷下10分攪拌後、室温にあけて2.5時間攪拌し、更に温度を上げて加熱還流下1時間攪拌し、室温下3日間静置した。3日間静置後、析出してきた沈殿物をろ取した後、エーテル洗浄して化合物4-2 1.36gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.42(9H, s), 1.46(9H, s), 4.36(2H, s), 6.0-9.0(1H, brs), 11.9(1H, brs).

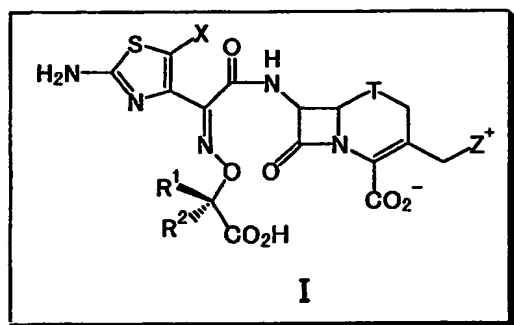
IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3136, 2982, 2936, 1739, 1715, 1626, 1557, 1458, 1392, 1381, 1370, 1249, 1157.

MS(FAB): 434 $^-$ (M-H $^-$)

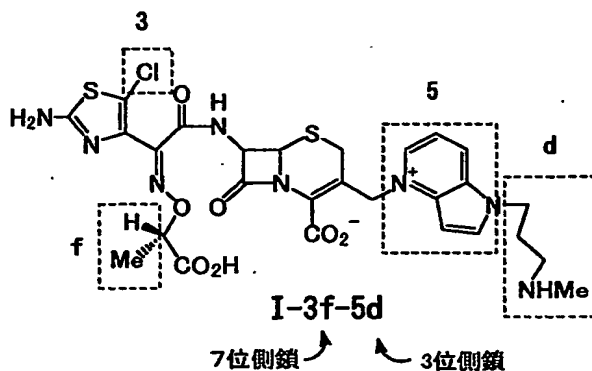
HR-MS(FAB): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 434.0789 found 434.0782

【 0 0 2 1 】

以下に実施例化合物の置換基の種類、および化合物Noと構造との関係を例示する。



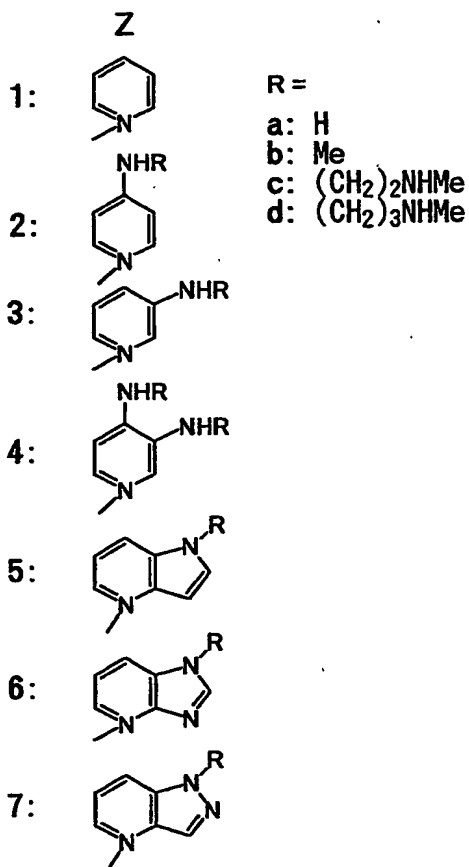
化合物Noの例示



7位側鎖

X	R ¹	R ²
1: H	a: H	H
2: Me	b: =CH ₂	
3: Cl	c: -(CH ₂) ₂ -	
4: Br	d: Me	Me
	e: Me	H
	f: H	Me
	g: Et	H
	h: H	Et
	i: iPr	H
	j: H	iPr
	k: CH ₂ OH	H
	l: H	CH ₂ OH

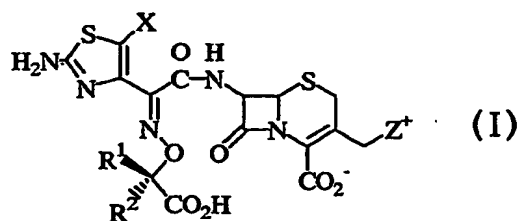
3位側鎖



【0 0 2 2】

以下に、実施例 1 ～ 2 1 の化合物 (I) の構造を示す。

【化28】



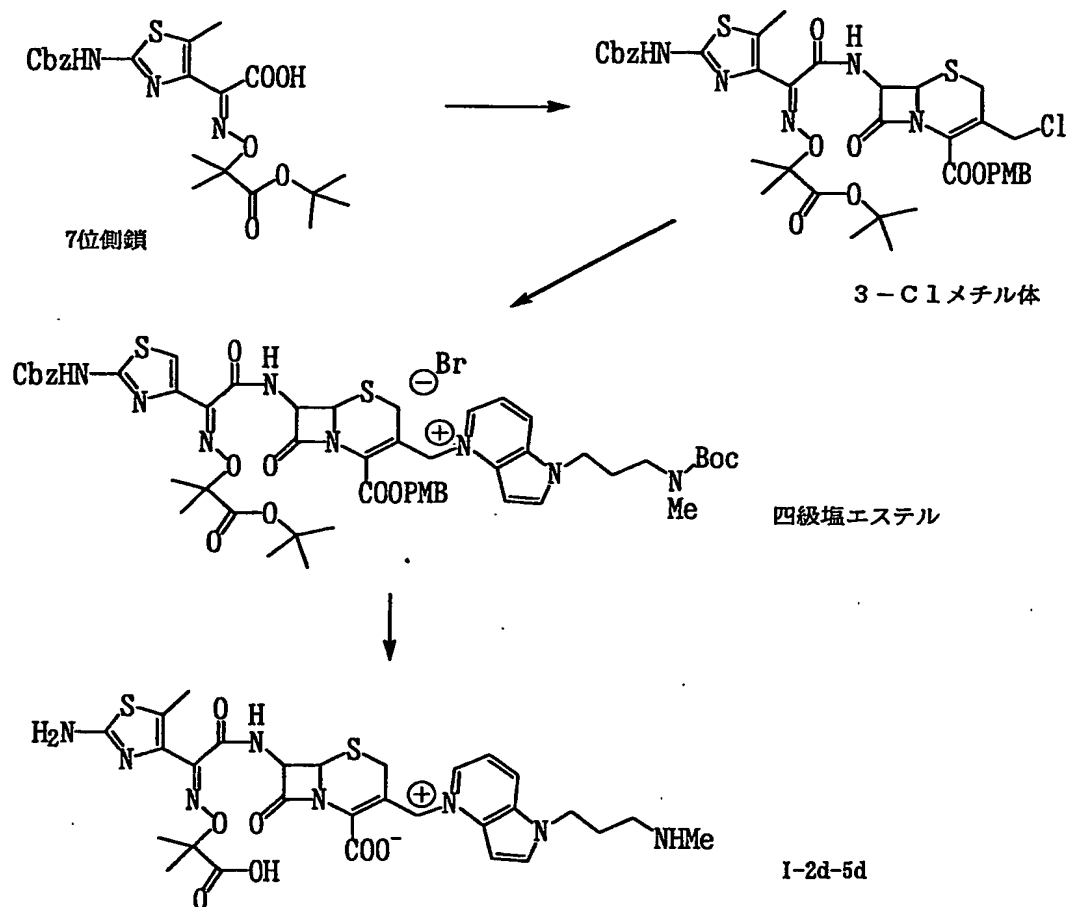
実施例	化合物No	X	R 1	R 2	Z
1	I-2d-5d	Me	Me	Me	5d
2	I-3a-5d	Cl	H	H	5d
3	I-3d-1	Cl	Me	Me	1
4	I-3d-2a	Cl	Me	Me	2a
5	I-3d-5d	Cl	Me	Me	5d
6	I-3d-6d	Cl	Me	Me	6d
7	I-3d-5c	Cl	Me	Me	5c
8	I-3e-5d	Cl	Me	H	5d
9	I-3f-5d	Cl	H	Me	5d
10	I-3g-5d	Cl	Et	H	5d
11	I-3h-5d	Cl	H	Et	5d
12	I-3i-5d	Cl	iPr	H	5d
13	I-3j-5d	Cl	H	iPr	5d
14	I-3k-5d	Cl	CH ₂ OH	H	5d
15	I-3l-5d	Cl	H	CH ₂ OH	5d
16	I-3f-2a	Cl	H	Me	2a
17	I-3c-2a	Cl	-(CH ₂) ₁ -		2a
18	I-3c-5d	Cl	-(CH ₂) ₁ -		5d
19	I-3b-5d	Cl	= CH ₂		5d
20	I-4d-5d	Br	Me	Me	5d
21	I-4f-5d	Br	H	Me	5d

【0023】

以下に合成法や物性を示す。化合物の合成は、実施例2や5に記載の方法に準じて行った。

実施例1

【化29】



I-2d-5d :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.46(6H, s), 2.27(3H, s), 2.31(2H, m), 2.69(3H, s), 3.06(2H, m), 3.18 and 3.39(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.52(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.18(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.55 and 5.69(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.82(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.0$ and 8.4 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 2983, 2458, 1774, 1610, 1498, 1467, 1392, 1359, 1288, 1195, 1162, 1122.

MS(ESI): $671^+(M+H^+)$

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 5.6 \text{ H}_2\text{O}$

計算値: C, 45.14; H, 5.90; N, 14.52; S, 8.31 (%)

実験値: C, 45.15; H, 5.32; N, 14.36; S, 8.49 (%)

四級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.37(9H, s), 1.38(6H, s), 1.42(9H, s), 2.03(2H, m), 2.41(3H, s), 2.78(3H, brs), 3.18(2H, m), 3.36 and 3.56(2H, m), 3.75(3H, s), 4.43(2H, m), 5.17(1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 5.21(2H, s), 5.22 and 5.29(2H, ABq, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 5.67 and 5.72(2H, ABq, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 5.96(1H, dd, $J = 5.1 \text{ and } 8.7 \text{ Hz}$), 6.90(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.33(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.34–7.45(5H, 7.78(5H, m), 7.78(1H, m), 8.43(1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 8.62(1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.88(1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 9.49(1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 3089, 2973, 2933, 1791, 1724, 1685, 1556, 1515, 1496, 1454, 1390, 1365, 1299, 1247, 1222, 1174, 1145, 1062, 1027.

MS(ESI): $1081^+(\text{C}_{54}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+)$

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.57(3H, s), 1.58(3H, s), 2.48(3H, s), 3.47 and 3.64(2H, ABq, $J = 18.3 \text{ Hz}$), 3.81(3H, s), 4.44 and 4.55(2H, ABq, $J = 11.7 \text{ Hz}$), 5.04(1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 5.20 and 5.26(2H, ABq, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 5.25(2H, s), 6.04(1H, dd, $J = 5.1 \text{ and } 9.3 \text{ Hz}$), 6.90(2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.35(2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.30–7.40(5H, m), 7.90(1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 8.38(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3386, 3283, 2979, 2937, 1789, 1726, 1692, 1613, 1557, 1515, 1455, 1383, 1367, 1300, 1247, 1224, 1142, 1094, 1061.

MS(ESI): $828^+(M+H^+)$

元素分析 $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0.05 \text{ CHCl}_3 \cdot 0.7 \text{ H}_2\text{O}$

計算値：C, 53.96；H, 5.17；N, 8.27；S, 7.57；Cl, 4.81 (%)

実験値：C, 54.03；H, 5.14；N, 8.16；S, 7.29；Cl, 4.81 (%)

7位側鎖：

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.39(9H, s), 1.41(6H, s), 2.43(3H, s), 5.22(2H, s), 7.30-7.40(5H, m), 12.0(1H, brs).

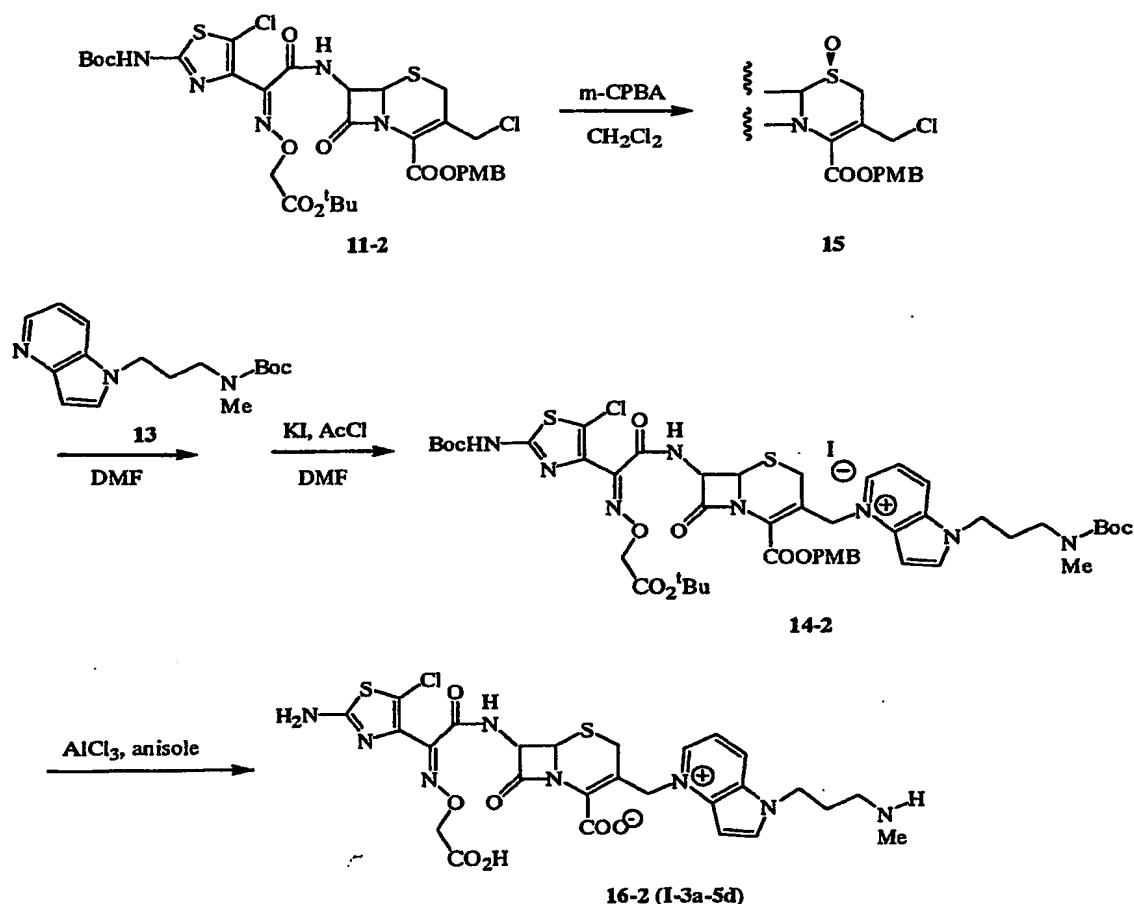
IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3193, 2981, 2937, 1731, 1614, 1596, 1562, 1455, 1392, 1369, 1299, 1228, 1187, 1141, 1062.

MS(ESI): 478 $^+$ (M+H $^+$)

【0024】

実施例 2

【化30】



(1) 窒素雰囲気下、化合物11-2 (1.20g 1.53mmol)の CH_2Cl_2 12ml溶液を -50°C

に冷却後、65% m-CPBA (366mg 0.9eq)の2ml溶液を加え、 $-50^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$ において15分間攪拌した。反応溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液に注ぎ込み、 CHCl_3 抽出した。得られた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、及びbrineにて洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥した。減圧下濃縮後、化合物15 (1.18g)が得られた。この化合物15 (1.18g 1.47mmol)を窒素雰囲気下、DMF 2mlに溶解後にNaBr (303mg 2eq)、化合物13 (627mg 1.55eq)のDMF 2ml溶液を加えて室温下5時間攪拌し、終夜 4°C にて静置した。これに窒素雰囲気下DMF 20ml、KI 1.7gを加えて -50°C に冷却後、 AcCl 0.523mlを滴下し -50°C にて1時間、更に $-50^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ にて1.5時間攪拌した。この反応液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1gを加えた氷冷下の5%NaCl溶液に滴下すると沈殿物が生成する。この析出した沈殿を濾取し、減圧下 P_2O_5 を用いて乾燥して、粉末状化合物14-2 1.59gを得た。

化合物14-2

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.40(9H, s), 1.46(18H, s), 2.03(2H, m), 2.78(3H, br s), 3.18(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.27 and 3.43(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.75(3H, s), 4.43(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.55(2H, s), 5.18(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 5.65 and 5.73(2H, ABq, $J = 15.3$ Hz), 5.95(1H, dd, $J = 4.8$ and 8.7 Hz), 6.89(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.1 Hz), 8.43(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.65(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 3058, 2976, 2933, 1791, 1718, 1686, 1630, 1613, 1584, 1550, 1515, 1496, 1455, 1393, 1368, 1300, 1247, 1156, 1080, 1063, 1022.

MS(ESI): 1039^+ ($\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{ClN}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+$)

化合物11-2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(9H, s), 1.53(9H, s), 3.47 and 3.63(2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 3.82(3H, s), 4.45(2H, s), 4.68 and 4.75(2H, ABq, $J = 16.8$ Hz), 5.05(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.20 and 5.27(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 5.98(1H, d, $J = 4.8$ and 9.3 Hz), 6.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz)

, 8.11(1H, brs), 8.49(1H, d, $J = 9.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3382, 3277, 2979, 2935, 2837, 1791, 1722, 1613, 1551, 1515, 1455, 1369, 1302, 1246, 1157, 1085, 1062, 1036, 1021.

MS(FAB): $786^+(\text{M}+\text{H}^+)$

HR-MS(FAB): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2$ 786.1437 found 786.1434 .

(2) 化合物14-2 1.59g (約1.47mmol) を実施例 5 (3) と同様にして脱保護することにより化合物16-2 (I-3a-5d, 270mg) を得た。

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.40(9H, s), 1.46(18H, s), 2.03(2H, m), 2.78(3H, br s), 3.18(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.27 and 3.43(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.75(3H, s), 4.43(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.55(2H, s), 5.18(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 5.65 and 5.73(2H, ABq, $J = 15.3$ Hz), 5.95(1H, dd, $J = 4.8$ and 8.7 Hz), 6.89(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.1 Hz), 8.43(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.65(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.1(1H, brs).

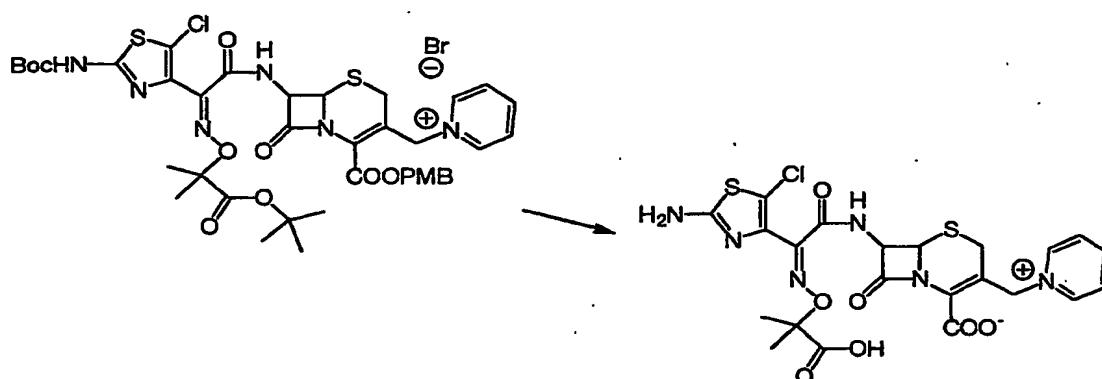
IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 3058, 2976, 2933, 1791, 1718, 1686, 1630, 1613, 1584, 1550, 1515, 1496, 1455, 1393, 1368, 1300, 1247, 1156, 1080, 1063, 1022.

MS(ESI): $1039^+(\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{ClN}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+)$

【 0 0 2 5 】

実施例 3

【化 31】



I-3d-1 :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.54(6H, s), 3.22 and 3.64(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 5.28(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.34 and 5.58(2H, ABq, $J = 14.4$ Hz), 5.88(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.09(2H, t like), 8.58(1H, t like), 8.96(2H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3417, 3058, 2989, 2938, 2524, 1778, 1673, 1625, 1536, 1486, 1386, 1340, 1157.

MS(ESI): 581^+ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 2.9 \text{H}_2\text{O}$

計算値 : C, 41.73 ; H, 4.27 ; N, 13.27 ; Cl, 5.60 ; S, 10.13 (%)

実験値 : C, 41.74 ; H, 3.99 ; N, 13.16 ; Cl, 5.53 ; S, 10.20 (%)

四級塩エステル :

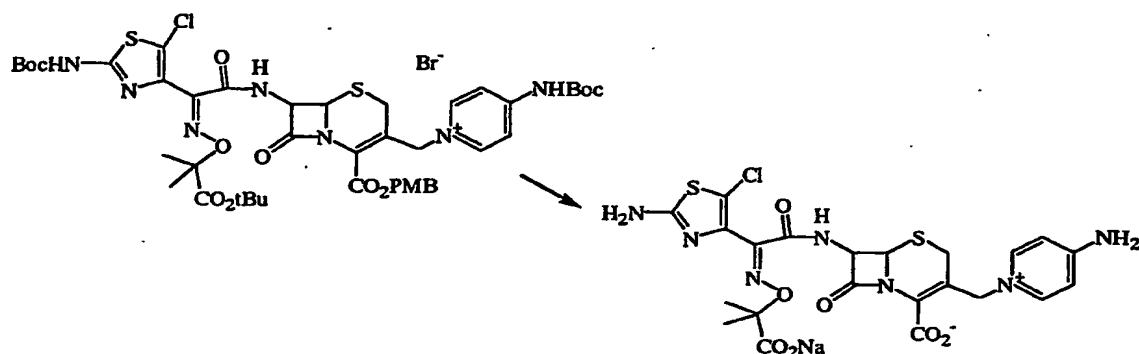
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.37(9H, s), 1.42(3H, s), 1.44(3H, s), 1.46(9H, s), 3.51(2H, brs), 3.77(3H, s), 5.20 and 5.26(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 5.22(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.58(2H, brs), 5.98(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.0 Hz), 6.93(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.20(2H, t like), 8.66(1H, t like), 8.99(2H, d, $J = 5.7$ Hz), 9.57(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3054, 2979, 2935, 1791, 1718, 1629, 1614, 1548, 1515, 1481, 1455, 1392, 1369, 1299, 1247, 1153, 1064, 1029.

MS(ESI): 857^+ ($\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_6\text{O}_{10}\text{S}_2^+$)

実施例 4

【化 3 2】



I-3d-2a :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.40(6H, s), 3.18 and 3.55(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.88 and 5.02(2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.23(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.84(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.83 and 8.05(4H, A2B2q, $J = 7.5$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 3189, 2993, 1770, 1654, 1604, 1537, 1398, 1361, 1165.

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{21.2}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{ClNa}_{0.8} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 37.55; H, 4.47; N, 13.93; S, 9.11; Cl, 5.04; Na, 2.61 (%)

実験値: C, 37.34; H, 4.28; N, 13.73; S, 9.07; Cl, 4.97; Na, 2.70 (%)

四級塩エステル:

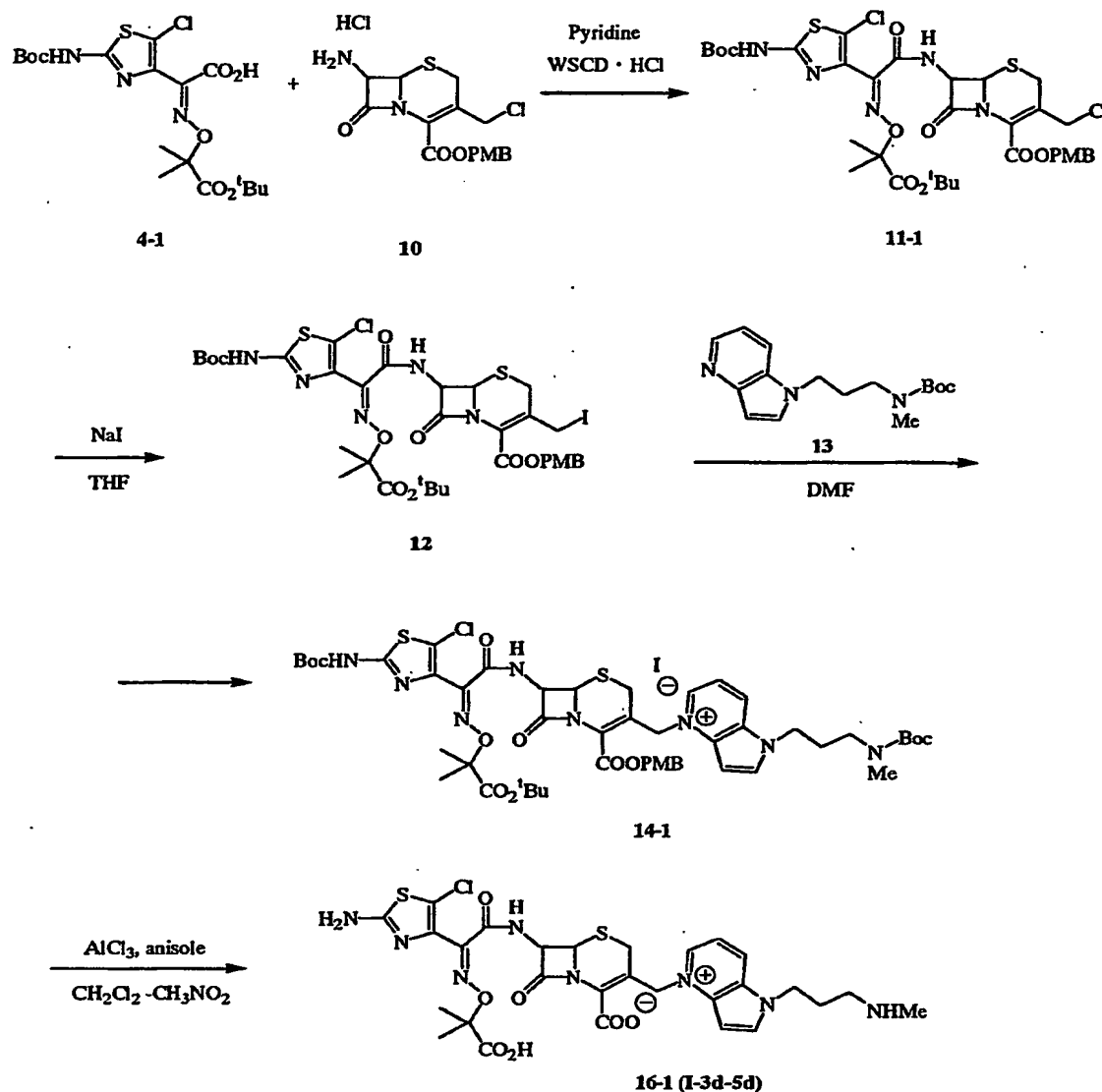
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43(9H, s), 1.51(9H, s), 1.55(9H, s), 1.58(3H, s), 1.59(3H, s), 3.35 and 3.92(2H, ABq, $J = 19.2$ Hz), 3.82(3H, s), 5.24 - 5.30(3H, m), 5.31 and 5.57(2H, ABq, $J = 14.4$ Hz), 6.01(1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 6.90 and 7.36(4H, A2B2q, $J = 9$ Hz), 8.04 - 8.12(3H, m), 8.35(1H, br s), 8.63(2H, $J = 7.5$ Hz), 8.98(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 3274, 2979, 2934, 1794, 1719, 1641, 1530, 1457, 1369, 1299, 1246, 1146, 842.

【0026】

実施例 5

【化 3 3】



(1) 参考例 1 で得られた化合物 4-1 (10.3, 22.2mmol) と化合物 10 (9.90g 24.4 mmol) の乾燥 DMA 100ml 溶液に氷冷下において WSCD · HCl (5.11g 1.2eq), ピリジン (1.80ml, 1.0eq) を加えた後、室温に上げて 1 時間攪拌した。この反応溶液を氷水 300ml に注加し、AcOEt 抽出した (200ml, 2 回)。得られた有機層を brine にて洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥した。減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製、減圧下濃縮して、泡状化合物 11-1 13.7g を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 1.52(9H, s), 1.60(6H, s), 3.48 and 3.65(2H, ABq, J = 18.0 Hz), 3.82(3H, s), 4.45 and 4.55(2H, ABq, J = 11.7 Hz),

5.04(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.20 and 5.27(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 6.03(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.3 Hz), 6.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.13(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 3284, 2979, 2937, 2836, 1791, 1722, 1614, 1550, 1515, 1455, 1384, 1369, 1301, 1247, 1155, 1035.

MS(ESI): $814^+(M+H^+)$

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0.2 \text{CHCl}_3 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 48.56; H, 5.00; N, 8.28; S, 7.58; Cl, 10.90 (%)

実験値: C, 48.51; H, 4.85; N, 8.11; S, 7.56; Cl, 11.00 (%)

【 0 0 2 7 】

(2) 窒素雰囲気下、化合物11-1 (5.0g 6.14mmol)のTHF 50ml溶液を15℃に冷却し、NaI 2.76g(3eq)を加えて15℃下で30分間攪拌した。この反応液を氷水150mlに注ぎ込み、AcOEt抽出した。得られた有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、及びbrineにて洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥した。減圧下濃縮後、泡状化合物12 (5.51g)が得られた。続いて窒素雰囲気下、化合物12(2.72g 3.0mmol)のDMF 12ml溶液に、化合物13 (868mg 1eq)のDMF 3ml溶液を加える。室温下1時間攪拌後、反応溶液を氷冷下の5%NaCl溶液に滴下すると淡黄色の沈殿物が生成する。この析出した沈殿物を濾取し、減圧下 P_2O_5 を用いて乾燥して、粉末状化合物14-1 3.26gを得た。

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.37(9H, s), 1.43(6H, s), 1.46(18H, s), 2.03(2H, m), 2.78(3H, brs), 3.17(2H, m), 3.28 and 3.39(2H, ABq, $J = 16.2$ Hz), 3.76(3H, s), 4.43(2H, m), 5.18(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.22 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.70(2H, brs), 5.95(1H, dd, $J = 5.1$ and 8.7 Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.95(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.33(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78(1H, dd, $J = 5.7$ and 8.4 Hz), 8.43(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.63(1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.58(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 2977, 2935, 1789, 1718, 1685, 1629, 1612, 1550, 1515, 1496, 1455, 1392, 1367, 1299, 1249, 1153.

MS(ESI): $1067^+(\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{ClN}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+)$

(3) 化合物14-1 (3.20g)を MeNO_2 30 ml, アニソール 30 mlの混液に溶解し、

これに窒素気流、氷冷下に $\text{AlCl}_3\text{-MeNO}_2$ 溶液 (1.5M, 21 ml) を加えて1時間攪拌した。次いで、氷と1N HCl、 CH_3CN および Et_2O を加えて水層を分取し、これを減圧濃縮後HP-20カラムに付して集めた分画を凍結乾燥し、化合物16-1 (I-3d-5d, 無色粉末, 900 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.30(2H, m), 2.68(3H, s), 3.05(2H, m), 3.15 and 3.38 (2 H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.52(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.54(2H, s), 5.16(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.56 and 5.67(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.83(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.68(1H, dd, $J = 6.0$ and 8.1 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3394, 2817, 1773, 1604, 1539, 1498, 1466, 1391, 1361, 1317, 1163, 1121., 1055, 1033.

MS(ESI): 663 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 3.7 \text{H}_2\text{O}$

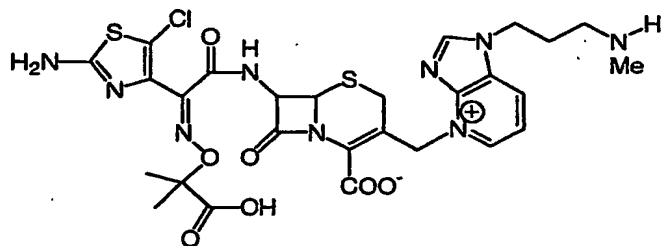
計算値: C, 42.79; H, 4.75; N, 15.35; Cl, 4.86; S, 8.79 (%)

実験値: C, 42.78; H, 4.66; N, 15.42; Cl, 4.81; S, 9.02 (%)

【 0 0 2 8 】

実施例 6

【化 3 4】



I-3d-6d:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO-D}_2\text{O}$) δ : 1.38(6H, brs), 2.23(2H, brs), 2.48(3H, s), 2.92(2 H, brs), 3.13 and 3.52 (2H, ABq, $J = 17.4$ Hz), 4.55(2H, brs), 5.06(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.59 and 5.70(2H, ABq, $J = 12.9$ Hz), 5.79(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.71(1H, t like), 8.82(1H, d, $J = 7.8$), 9.04(1H, s), 9.19(1H, d, J

= 5.1 Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3421, 2460, 1772, 1610, 1538, 1488, 1465, 1394, 1359, 1315, 1234, 1159.

MS(ESI): 692⁺(M+H⁺)

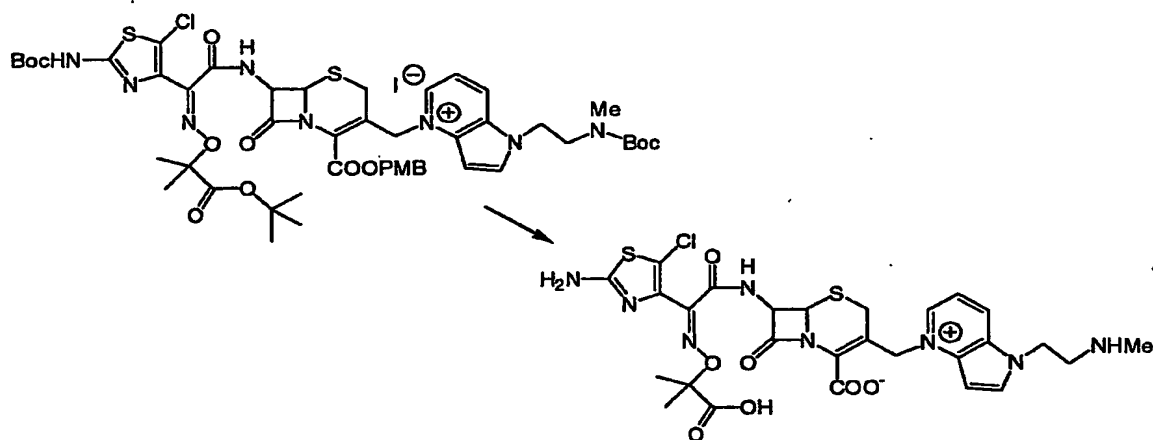
元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_9\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 5.3(\text{H}_2\text{O})$

計算値: C, 40.98; H, 5.18; N, 15.93; Cl, 4.93; S, 8.10 (%)

実験値: C, 40.70; H, 4.88; N, 15.74; Cl, 4.94; S, 7.97 (%)

実施例 7

【化 35】



I-3d-5c:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.48(6H, s), 2.73(3H, s), 3.17 and 3.40(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 3.61(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.79(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.17(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.57 and 5.69(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.81(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.10(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.70(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.1 Hz), 8.14(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.69(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3401, 2987, 2451, 1772, 1606, 1538, 1500, 1467, 1396, 1361, 1288, 1159, 1120.

MS(ESI): 677⁺(M+H⁺)

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 6.5 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 40.83; H, 5.33; N, 14.11; Cl, 4.46; S, 8.07 (%)

實驗值：C,40.82；H,5.14；N,14.12；Cl,4.57；S,8.03（%）

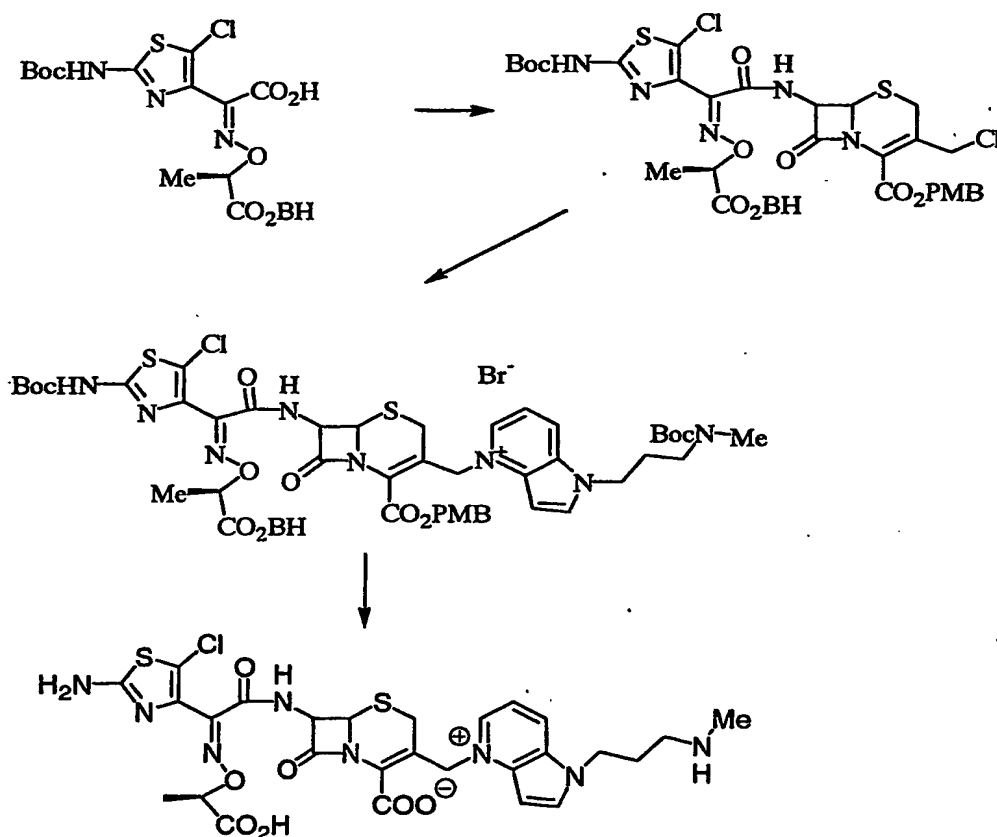
四級塩エステル:

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.37(9H, s), 1.39(3H, s), 1.43(3H, s), 1.46(18H, s), 2.80(3H, brs), 3.27 and 3.39(2H, m), 3.59(2H, m), 3.76(3H, s), 4.60(2H, brs), 5.17(1H, d, J = 5.1 Hz), 5.23 and 5.31(2H, ABq, J = 12.0 Hz), 5.72(2H, brs), 5.96(1H, dd, J = 5.1 and 8.7 Hz), 6.92(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.02(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.36(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82(1H, m), 8.31(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.67(1H, m), 8.85(1H, m), 9.58(1H, d, J = 8.7 Hz), 12.1(1H, brs).

【 0 0 2 9 】

实施例 8

【化 3 6】



I-3e-5d :

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.40(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.31(2H, q like), 2.68(3H, s), 3.05(2H, t like), 3.14 and 3.39(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.52(2H, t like), 4.61(1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.19(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.57 and 5.67(2H, ABq, $J = 15$ Hz), 5.80(1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.06(1H, d, $J = 3.6$), 7.69(1H, dd, $J = 6.0, 8.1$ Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.64(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3411, 1774, 1606, 1539, 1498, 1392, 1363, 1034, 759.

Positive ESIMS: m/z 677 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Negative ESIMS: m/z 675 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl} \cdot 6.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 41.11; H, 5.29; N, 14.20; S, 8.13; Cl, 4.49 (%)

実験値: C, 40.99; H, 5.07; N, 14.15; S, 8.21; Cl, 4.76 (%)

四級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48(9H, s), 1.51(9H, s), 1.60(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.22(2H, t like), 2.91(3H, s), 3.17 and 3.73(2H, ABq, $J = 18.6$ Hz), 3.37(2H, t like), 3.81(3H, s), 4.44(2H, t like), 5.03(1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.17(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.24 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.63 and 5.75(2H, ABq, $J = 15$ Hz), 6.01(1H, dd, $J = 5.1, 9$ Hz), 6.87(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88(1H, s), 7.24⁻ 7.35 (12H, m), 7.59(1H, dd, $J = 6, 8.1$ Hz), 7.78(1H, d, $J = 9$ Hz), 8.24(1H, m), 8.34(1H, br s), 8.48(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.53(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3091, 3060, 1793, 1718, 1684, 1630, 1549, 1516, 1367,

1247, 1153, 1034, 754, 702.

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.53(9H, s), 1.65(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.23 and 3.47(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.82(3H, s), 4.39 and 4.55(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 4.99(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.10(1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.21 and 5.27(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 5.99(1H, dd, $J = 5.1, 9.9$ Hz), 6.91(3H, m), 7.16⁻ 7.37 (12H, m), 7.76(1H, d, $J = 9.9$ Hz), 8.20(1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3373, 3286, 2979, 2937, 1791, 1720, 1612, 1550, 1515, 1248,

1155, 1035, 700 .

7位側鎖 (NEt3塩) :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50(9H, s), 1.51(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.94(1H, q, J = 7.2), 6.89(1H, s), 7.23 – 7.35(10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 2981, 2937, 1739, 1714, 1612, 1556, 1250, 1157, 1036, 964, 700 ,

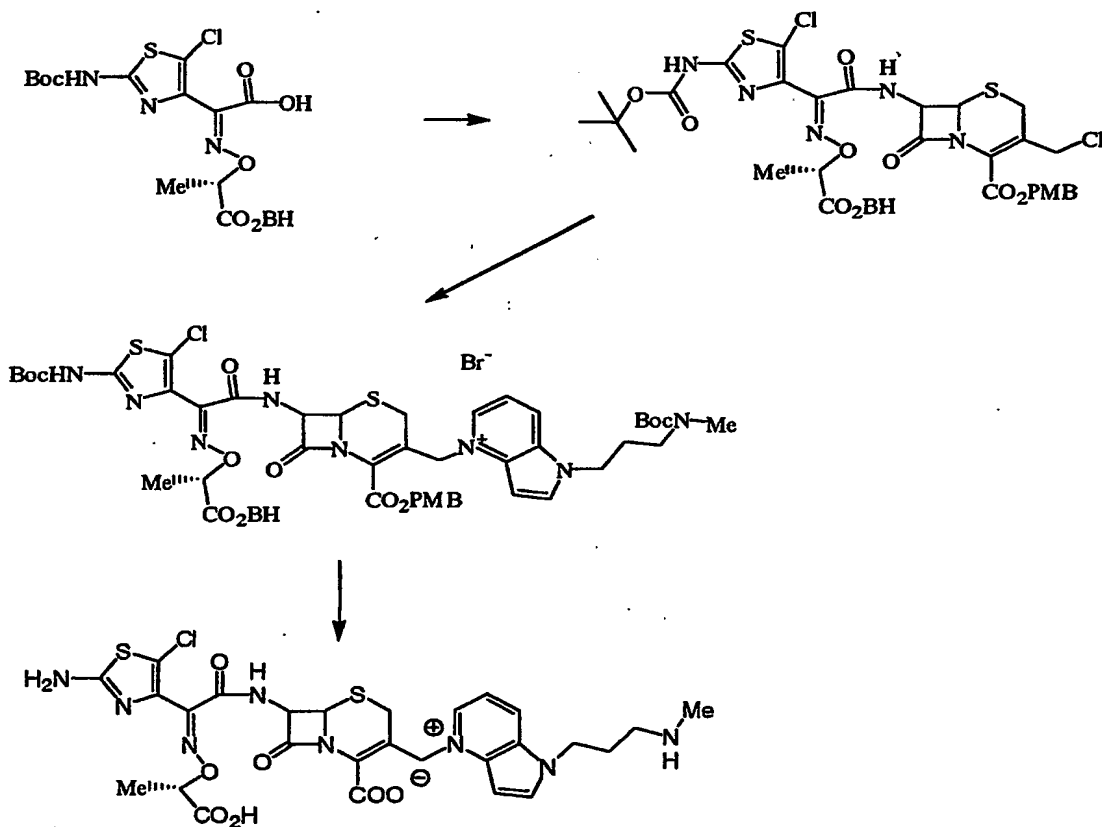
Positive ESIMS: m/z 560 $[M+H]^+$, m/z 582 $[M+Na]^+$.

Negative ESIMS: m/z 558 $[M-H]^-$, m/z 580 $[M+Na-2H]^-$.

【 0 0 3 0 】

实施例 9

【化 3 7】



I-3f-5d :

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.43 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (2H, q like), 2.68 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3.18 and 3.37 (2H, ABq, $J = 18$ Hz), 4.53 (2H, t like), 4.65 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.54 and 5.70 (2H, ABq, $J = 15$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 6, 8.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 1775, 1603, 1541, 1392, 1363, 1320, 1286, 1033, 762.

Positive ESIMS: m/z 677 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Negative ESIMS: m/z 675 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl} \cdot 6.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 41.11; H, 5.29; N, 14.20; S, 8.13; Cl, 4.49 (%)

実験値: C, 40.88; H, 4.88; N, 14.23; S, 8.05; Cl, 4.57 (%)

四級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.62 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.21 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.24 and 3.82 (2H, ABq, $J = 18.9$ Hz), 3.36 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, t like), 5.09 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.24 and 5.31 (2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.58 and 5.75 (2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.99 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (1H, br s), 7.24 ~ 7.38 (12H, m), 7.55 (1H, t like), 7.78 (H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, br s), 8.47 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 6$ Hz),

IR (KBr) cm^{-1} :

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.53 (9H, s), 1.64 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.39 and 3.58 (2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.42 and 4.59 (2H, ABq, $J = 12$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.08 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.20 and 5.27 (2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 6.01 (1H, dd, $J = 5.1, 9.3$ Hz), 6.88 ~ 6.91 (3H, m), 7.06 ~ 7.35 (12H, m), 7.85 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.15 (1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3281, 2980, 2935, 2836, 1790, 1719, 1612, 1552, 1515, 1454, 1369, 1247, 1155, 1035, 700.

7位側鎖：

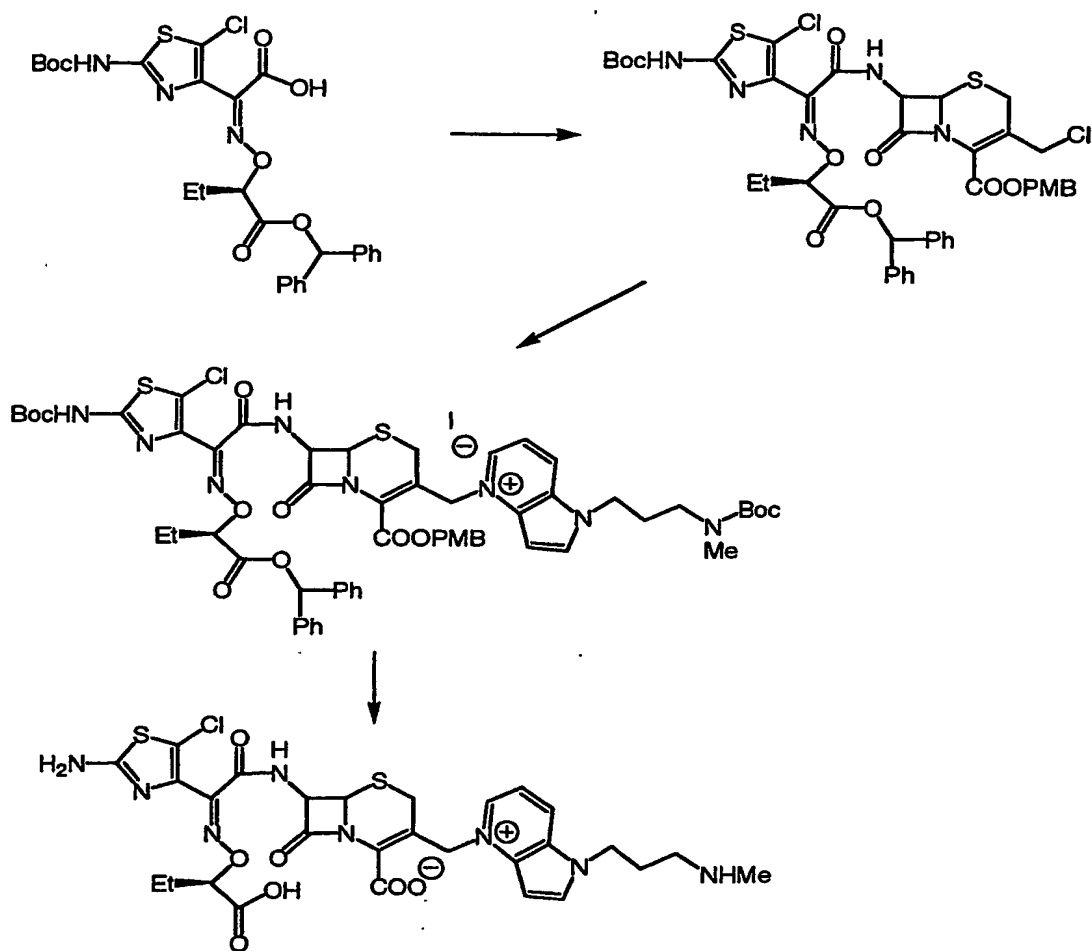
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47(9H, s), 1.49(3H, $J = 7.2$ Hz), 4.99(1H, q, $J = 7.2$ Hz) .

IR (KBr) cm^{-1} :

【0031】

実施例 10

【化 38】



I-3g-5d :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.90(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.79(2H, quintet-like), 2.31(2H, quintet-like), 2.69(3H, s), 3.05(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.12 and 3.39 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 4.45(1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.52(2H, t, $J = 7.2$ Hz),

5.19(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.58 and 5.66(2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.78(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.06(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.0$ and 8.1 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3397, 2967, 1774, 1604, 1537, 1497, 1459, 1390, 1361, 1315, 1159, 1120, 1051, 1031.

MS(ESI): $691^+(M+H^+)$

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 4.9 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 43.15; H, 5.28; N, 14.38; Cl, 4.55; S, 8.23 (%)

実験値: C, 43.02; H, 5.01; N, 14.51; Cl, 4.54; S, 8.27 (%)

四級塩エステル:

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.90(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36(9H, brs), 1.45(9H, s), 1.85(2H, quintet-like), 2.03(2H, quintet-like), 2.78(3H, brs), 3.18(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.28 and 3.34(2H, ABq, $J = 15.9$ Hz), 3.75(3H, s), 4.43(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.71(1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.18(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.66 and 5.72(2H, ABq, $J = 15.6$ Hz), 5.99(1H, dd, $J = 4.8$ and 9.0 Hz), 6.84(1H, s), 6.88(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20-7.44(12H, m), 7.76(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.1 Hz), 8.42(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.69(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3414, 3062, 3032, 2975, 2935, 1791, 1717, 1686, 1630, 1613, 1585, 1550, 1515, 1495, 1455, 1393, 1367, 1248, 1154, 1018.

MS(ESI): $924^+(M+H^+)$

3-Clメチル体:

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.08(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53(9H, s), 1.90-2.10(2H, m), 3.26 and 3.50(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.82(3H, s), 4.40 and 4.56(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 4.91(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.0 Hz), 4.99(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.98(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.6 Hz), 6.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93(1H, s), 7.25-7.32(10H, m), 7.36(2H, d,

$J = 8.7\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 8.01(1H, brs)

IR (KBr) cm^{-1} : 3378, 3291, 3063, 3032, 2975, 2935, 1791, 1721, 1613, 1550, 1515, 1455, 1384, 1368, 1301, 1246, 1155, 1109, 1058, 1032, 1003.

7 位側鎖:

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.89(3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.46(9H, s), 1.78(2H, quintet like), 4.52(1H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 6.84(1H, s), 7.23-7.46(10H, m), 12.0(1H, brs)

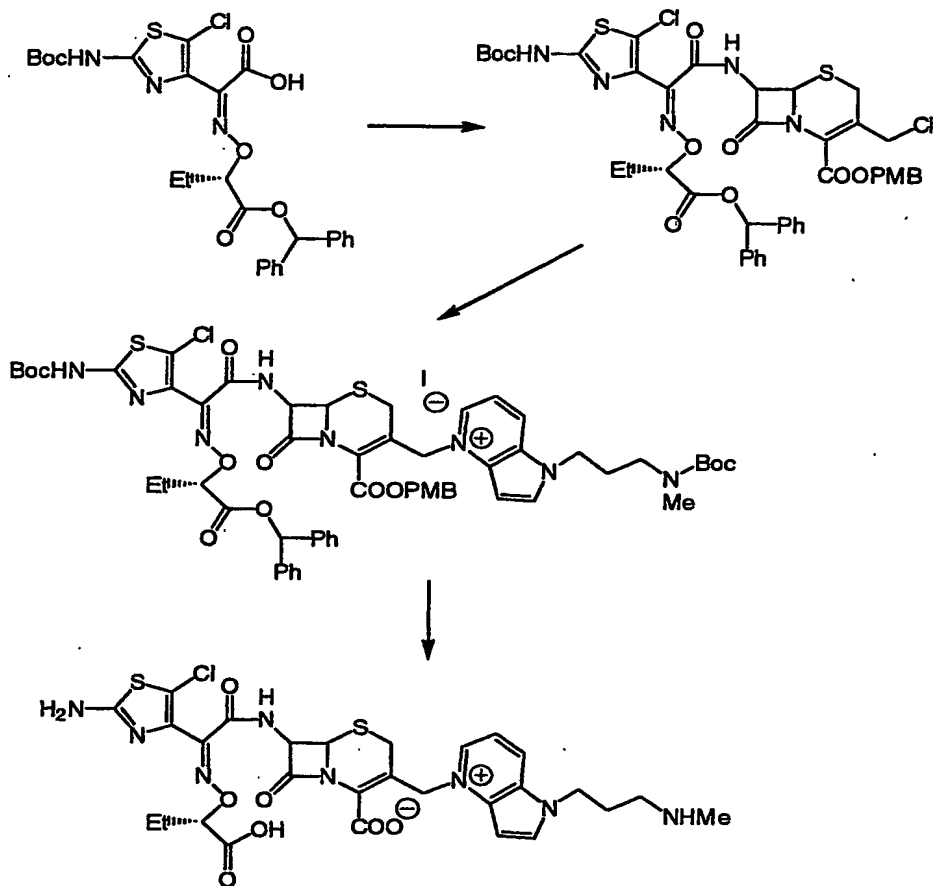
IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3164, 3063, 3032, 2978, 2936, 1717, 1623, 1557, 1496, 1455, 1392, 1370, 1292, 1251, 1210, 1157, 1105, 1056, 1036.

MS(ESI): 574^+ ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 0 3 2 】

実施例 1 1

【化 3 9】



I-3h-5d :

¹H-NMR (D₂O) δ: 0.93(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83(2H, quintet-like), 2.30(2 H, quintet-like), 2.69(3H, s), 3.05(2H, t, J = 8.1 Hz), 3.16 and 3.37 (2 H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.52(1H, t, J = 6.0 Hz), 4.52(2H, t, J = 6.3 Hz), 5.17(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.55 and 5.68(2H, ABq, J = 15.0 Hz), 5.85(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.69(1H, dd, J = 6.0 and 8.4 Hz), 8.12(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.58(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.64(1H, d, J = 6.0 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3388, 2970, 1775, 1602, 1539, 1498, 1463, 1392, 1362, 1316, 1160, 1121, 1061, 1032.

MS (ESI) : 691⁺ (M+H⁺)

元素分析 $C_{28}H_{31}ClN_8O_7S_2 \cdot 5.6 H_2O$

計算値: C, 42.46; H, 5.37; N, 14.15; Cl, 4.48; S, 8.10 (%)

実験値: C, 42.38; H, 5.02; N, 14.25; Cl, 4.41; S, 8.02 (%)

四級塩エステル:

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.86(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36(9H, brs), 1.46(9H, s), 1.83(2H, quintet-like), 2.03(2H, quintet-like), 2.77(3H, brs), 3.18(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.29 and 3.39(2H, ABq, $J = 18.9$ Hz), 3.76(3H, s), 4.43(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.73(1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.19(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.70(2H, brs), 5.98(1H, dd, $J = 4.8$ and 8.7 Hz), 6.84(1H, s), 6.89(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.20-7.44(12H, m), 7.78(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.42(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.74(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 3061, 3032, 2974, 2934, 1791, 1718, 1686, 1630, 1613, 1585, 1549, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1247, 1154, 1123, 1060, 1029.

MS(ESI): 1177 $^+$ ($C_{59}H_{66}ClN_8O_{12}S_2^+$)

3-Clメチル体:

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53(9H, s), 1.96-2.08(2H, m), 3.40 and 3.59(2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 3.81(3H, s), 4.43 and 4.58(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 4.93(1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.99(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.20 and 5.28(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 6.01(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.0 Hz), 6.90(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95(1H, s), 7.25-7.31(10H, m), 7.35(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.91(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.93(1H, brs)

IR (KBr) cm^{-1} : 3283, 3063, 3031, 2976, 2936, 2836, 1791, 1721, 1613, 1550, 1515, 1455, 1384, 1369, 1301, 1246, 1155, 1058, 1033, 1004.

MS(ESI): 924 $^+$ ($M+H^+$)

元素分析 $C_{43}H_{43}Cl_2N_5O_{10}S_2 \cdot 0.3 CHCl_3 \cdot 0.8 H_2O$

計算値: C, 53.33; H, 4.64; N, 7.18; S, 6.58; Cl, 10.54 (%)

7 位側鎖：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 0.89(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.46(9H, s), 1.78(2H, quintet like), 4.52(1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.84(1H, s), 7.23-7.46(10H, m), 12.0 (1H, brs)

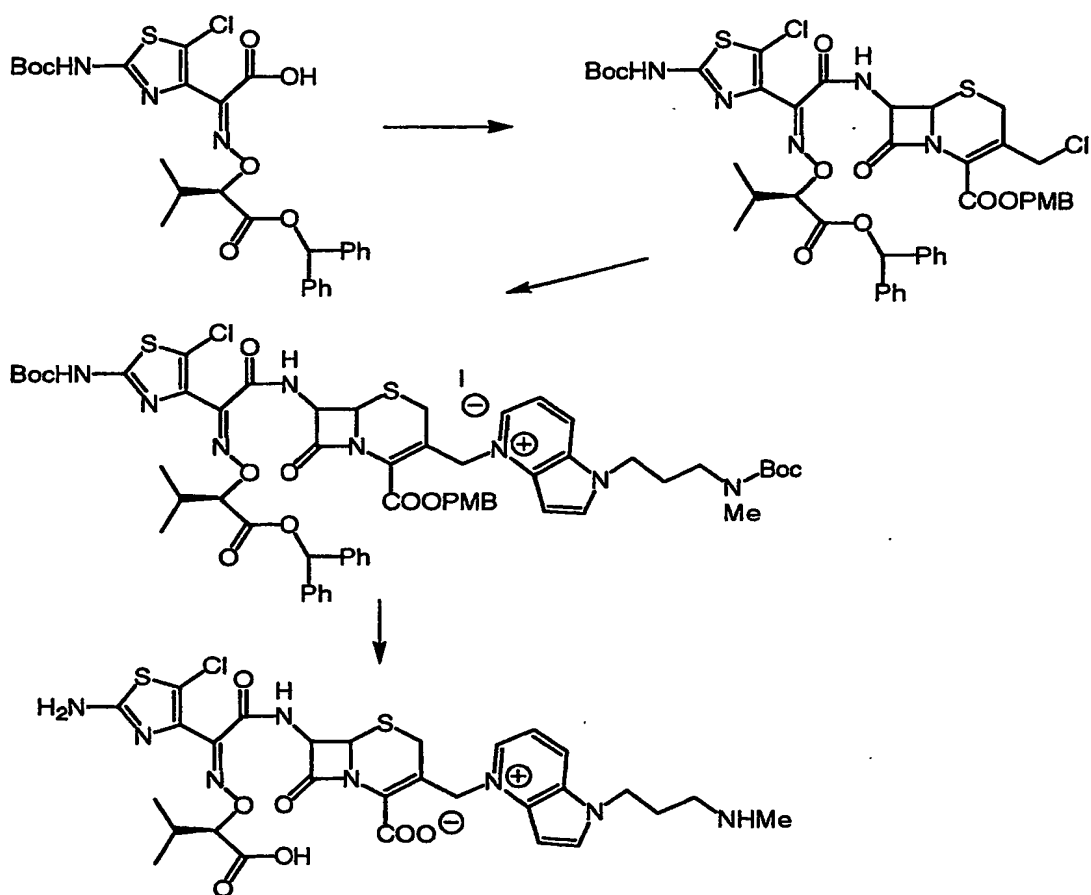
IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3180, 3064, 3033, 2978, 2934, 1736, 1715, 1621, 1557, 1496, 1455, 1391, 1370, 1295, 1250, 1211, 1158, 1118, 1064, 1034.

MS(ESI): $574^+(\text{M}+\text{H}^+)$

【0033】

実施例 12

【化 40】



I-3i-5d:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.93(6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.09(1H, sextet-like), 2.31(2H, quintet-like), 2.68(3H, s), 3.04(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.13 and 3.39 (2H

, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.27(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.53(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.19(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.58 and 5.66(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz); 5.80(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.07(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.7 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 2965, 1775, 1604, 1538, 1498, 1466, 1391, 1364, 1223, 1121, 1062, 1027.

MS(ESI): 705⁺(M+H⁺)

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 4.28 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 44.52; H, 5.35; N, 14.32; Cl, 4.53; S, 8.20 (%)

実験値: C, 44.14; H, 4.96; N, 14.38; Cl, 4.53; S, 8.14 (%)

4 級塩エステル:

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.88(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.36(9H, brs), 1.45(9H, s), 2.02(2H, quintet-like), 2.15(1H, sextet-like), 2.77(3H, brs), 3.17(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.26 and 3.40(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.75(3H, s), 4.42(2H, t-like), 4.50(1H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.18(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.20 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.65 and 5.71(2H, ABq, $J = 15.6$ Hz), 6.00(1H, dd, $J = 5.1$ and 8.4 Hz), 6.86(1H, s), 6.87(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.20-7.45(12H, m), 7.75(1H, d, $J = 6.0$ and 7.8 Hz), 8.41(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.58(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.87(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.72(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 3061, 3031, 2972, 2933, 1791, 1719, 1686, 1630, 1613, 1550, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1248, 1175, 1155, 1125, 1029.

3-Clメチル体:

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.99(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.02(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.53(9H, s), 2.37(1H, sextet-like), 3.35 and 3.55(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.82(3H, s), 4.42 and 4.54(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 4.76(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.99(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.95(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.3 Hz), 6.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.94(1H, s), 7.25-7.32

(10H, m), 7.36(2H, d, J = 8.7Hz), 7.51(1H, d, J = 9.3 Hz), 8.03(1H, brs)

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 3063, 3031, 2970, 2935, 2876, 2836, 1792, 1722, 1613, 1550, 1515, 1454, 1387, 1369, 1333, 1302, 1247, 1155, 1096, 1031.

MS(ESI): 938⁺(M+H⁺)

7 位側鎖:

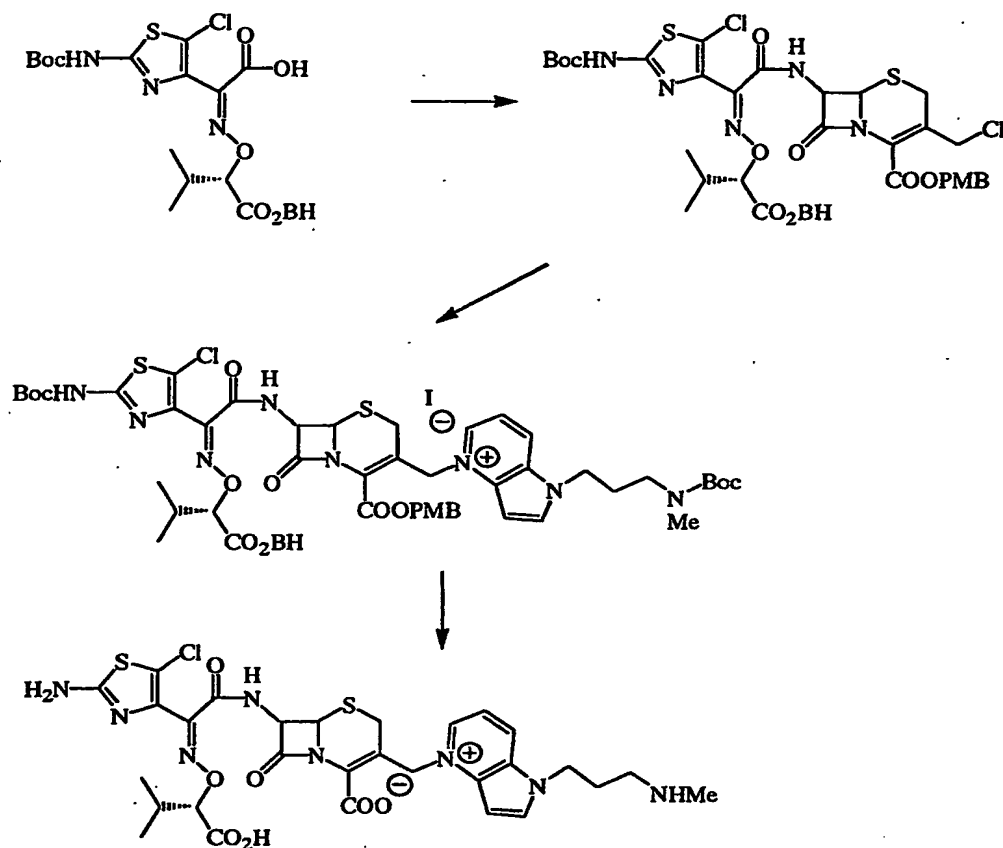
¹H-NMR(D₆-DMSO) δ : 0.83(3H, d, J = 6.9 Hz), 0.93(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.46(9H, s), 2.05(1H, sex., J = ca 6.9 Hz), 4.28(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.86(1H, s), 7.24-7.31(6H, m), 7.43-7.45(4H, m)

IR(KBr) cm^{-1} : 3431, 2971, 2934, 1740, 1715, 1619, 1555, 1371, 1251, 1157, 1034, 699

【 0 0 3 4 】

実施例 1 3

【化 4 1】



I-3j-5d :

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.94(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.98(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13(1H, sextet-like), 2.31(2H, quintet-like), 2.68(3H, s), 2.91(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.15 and 3.37 (2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.35(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.52(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.17(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.55 and 5.67(2H, ABq, $J = 15.3$ Hz), 5.87(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.0$ and 8.1 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.64(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3389, 2965, 1777, 1601, 1539, 1498, 1466, 1391, 1364, 1223, 1120, 1062, 1019.

MS(ESI): 705 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $C_{29}H_{33}ClN_8O_7S_2 \cdot 6.5 H_2O$

計算値: C, 42.36; H, 5.64; N, 13.63; Cl, 4.31; S, 7.80 (%)

実験値: C, 42.01; H, 4.82; N, 13.51; Cl, 4.26; S, 7.89 (%)

7 位側鎖:

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.85(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.93(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.46(9H, s), 2.07(1H, sextet-like), 4.35(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.87(1H, s), 7.1-7.5(11H, m), 12.0(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 3207, 3064, 3032, 2976, 2933, 2876, 1717, 1629, 155, 1495, 1455, 1393, 1370, 1295, 1248, 1156, 1055, 1032.

MS(ESI): 588⁺(M+H⁺)

元素分析 $C_{28}H_{30}ClN_8O_7S_1 \cdot 1.04 H_2O \cdot 0.12 AcOEt$

計算値: C, 55.41; H, 5.39; N, 6.81; Cl, 5.74; S, 5.19 (%)

実験値: C, 55.44; H, 5.11; N, 7.20; Cl, 5.67; S, 4.80 (%)

3-Clメチル体:

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.04(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.53(9H, s), 2.35(1H, m), 3.43 and 3.59(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.81(3H, s), 4.45 and 4.57(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 4.84(1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.99(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 5.99(1H, dd, $J = 4.8$ and 9.0 Hz), 6.91(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.98(1H, s), 7.25-7.32(10H, m), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.92(1H, s), 7.99(1H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3392, 3283, 3062, 3032, 2969, 2934, 2835, 1791, 1721, 1613, 1585, 1551, 1514, 1455, 1387, 1368, 1302, 1246, 1155, 1096, 1061, 1030.

MS(ESI): 938⁺(M+H⁺)

元素分析 $C_{44}H_{45}Cl_2N_5O_{10}S_2 \cdot 0.1 CHCl_3 \cdot 0.4 H_2O \cdot 0.4 AcOEt$

計算値: C, 55.26; H, 4.98; N, 7.05; S, 6.46; Cl, 8.21 (%)

実験値: C, 55.22; H, 4.64; N, 6.90; S, 6.20; Cl, 8.37 (%)

4 級塩エステル:

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.87(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.89(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1

.36(9H, brs), 1.46(9H, s), 2.03(2H, quintet-like), 2.15(1H, sextet-like), 2.78(3H, brs), 3.18(2H, t-like), 3.27 and 3.43(2H, ABq, $J = 13.2$ Hz), 3.76(3H, s), 4.43(2H, t-like), 4.56(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.20(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.21 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.70(2H, brs), 6.00(1H, dd, $J = 5.4$ and 8.4 Hz), 6.86(1H, s), 6.89(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.95(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.21-7.44(12H, m), 7.78(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.41(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.87(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.74(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.1(1H, brs).

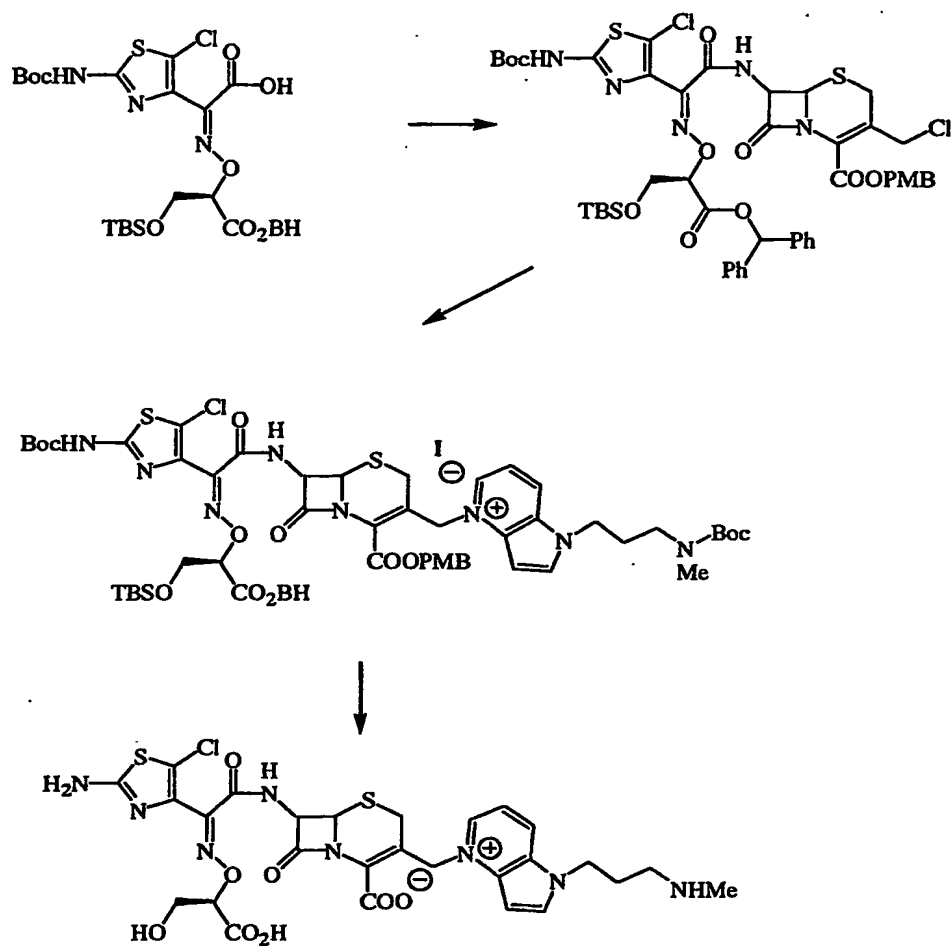
IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 3061, 3032, 2972, 2933, 1792, 1718, 1685, 1630, 1613, 1584, 1550, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1247, 1154, 1061, 1028.

MS(ESI): 1191^+ (M-I $^+$)

【 0 0 3 5 】

実施例 1 4

【化42】



I-3k-5d:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.31(2H, quintet-like), 2.68(3H, s), 3.05(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.14 and 3.40 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 3.91(2H, m), 4.53(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.69(1H, m), 5.20(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.58 and 5.67(2H, ABq, $J = 14.7$ Hz), 5.84(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.06(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3388, 1772, 1605, 1539, 1498, 1466, 1391, 1362, 1321, 1223, 1152, 1120, 1064, 1034.

MS(ESI): 693 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $C_{27}H_{29}ClN_8O_8S_2 \cdot 5.62 H_2O$

計算値: C, 40.82; H, 5.11; N, 14.11; Cl, 4.46; S, 8.07 (%)

実験値: C, 40.41; H, 4.70; N, 14.05; Cl, 4.27; S, 8.03 (%)

7 位側鎖:

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : -0.03(3H, s), -0.01(3H, s), 0.77(9H, s), 1.46(9H, s), 3.86-3.99(2H, m), 4.62(1H, t-like), 6.83(1H, s), 7.20-7.50(11H, m), 11.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3159, 3078, 2956, 2795, 1772, 1698, 1428, 1418, 1373, 1294, 1240, 1190, 1002.

MS(ESI): 690⁺(M+H⁺)

3-Clメチル体:

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00(6H, s), 0.82(9H, s), 1.49(9H, s), 3.21 and 3.46(2H, ABq, J = 18.0 Hz), 3.77(3H, s), 4.12(2H, t-like), 4.36 and 4.52(2H, ABq, J = 12.0 Hz), 4.93(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.04(1H, m), 5.16 and 5.24(2H, ABq, J = 11.7 Hz), 5.93(1H, dd, J = 4.8 and 9.3 Hz), 6.85(2H, d, J = 8.7 Hz), 6.89(1H, s), 7.22-7.29(10H, m), 7.32(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61(1H, d, J = 9.3 Hz), 8.22(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 3283, 2954, 2932, 1788, 1720, 1612, 1585, 1556, 1514, 1455, 1388, 1368, 1301, 1248, 1173, 1157, 1102, 1064, 1034.

4 級塩エステル:

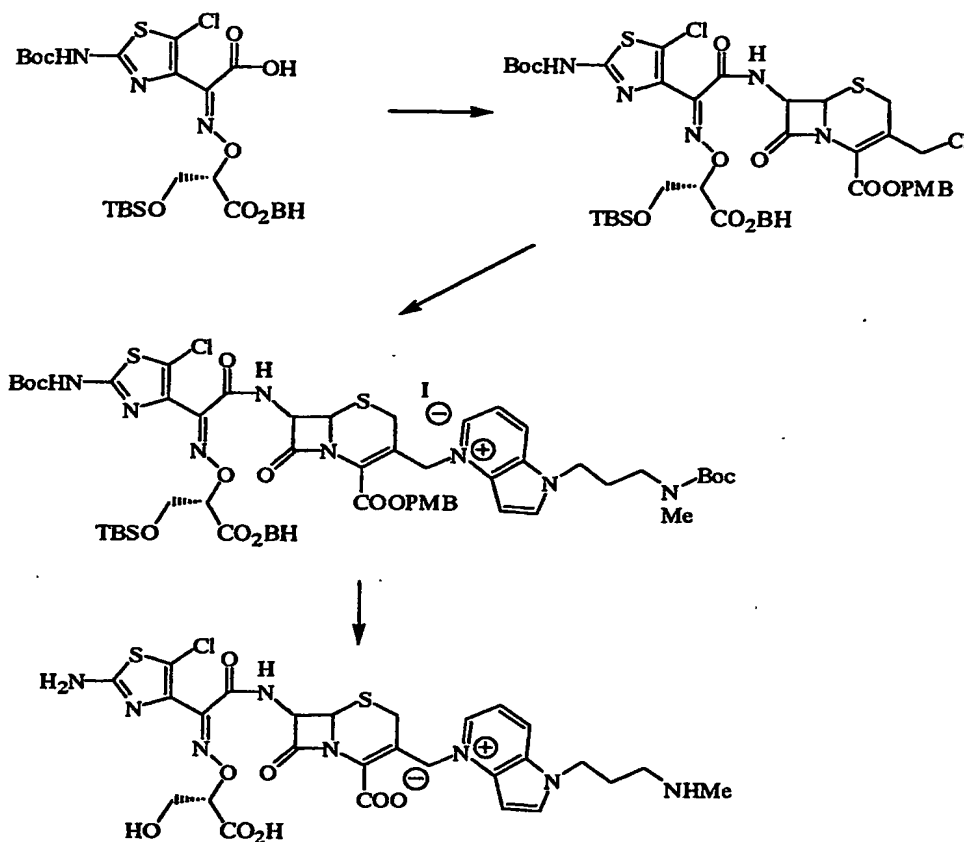
IR (KBr) cm^{-1} : 3421, 3062, 3032, 2930, 2855, 1791, 1718, 1686, 1630, 1612, 1585, 1550, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1248, 1175, 1154, 1102, 1064, 1029.

MS(ESI): 1293⁺(M-I⁺)

【 0 0 3 6 】

実施例 1 5

【化 43】



I-31-5d:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.31(2H, quintet-like), 2.68(3H, s), 3.05(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.17 and 3.38 (2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 3.94(2H, m), 4.53(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.70(1H, m), 5.18(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.55 and 5.68(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.88(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 1774, 1603, 1538, 1498, 1466, 1392, 1362, 1320, 1064

MS(ESI): 693 $^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$)

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 9.0 \text{ H}_2\text{O}$

計算値: C, 37.92; H, 5.54; N, 13.10; Cl, 4.15; S, 7.50 (%)

実験値: C, 37.77; H, 4.42; N, 13.09; Cl, 4.24; S, 7.49 (%)

7 位側鎖:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : -0.03(3H, s), -0.01(3H, s), 0.77(9H, s), 1.46(9H, s), 3.87-3.99(2H, m), 4.63(1H, t-like), 6.83(1H, s), 7.22-7.48(11H, m), 11.1(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3159, 3078, 2955, 2794, 1772, 1697, 1428, 1417, 1373, 1294, 1240, 1191, 1002.

MS(ESI): 690 $^+$ (M+H $^+$)

4 級塩エステル:

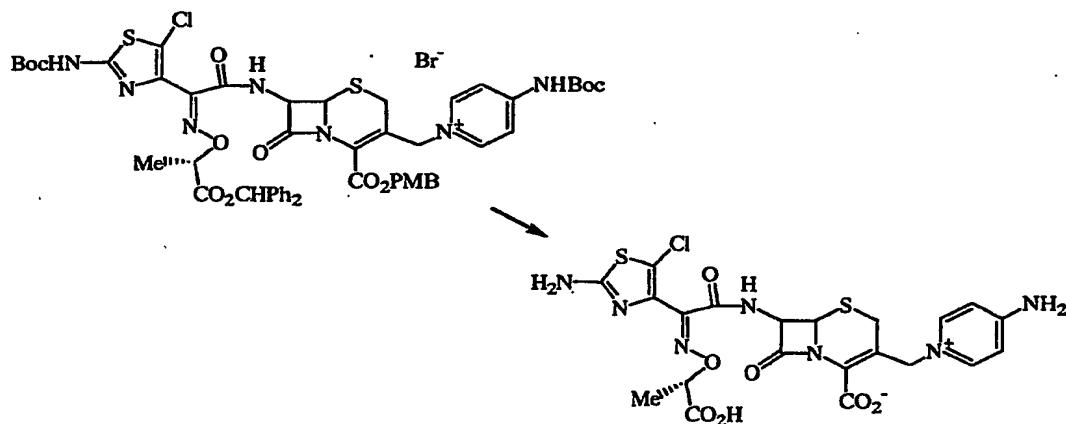
IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 3062, 3032, 2930, 2855, 1792, 1718, 1687, 1630, 1613, 1585, 1550, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1248, 1174, 1154, 1102, 1064, 1030.

MS(ESI): 1293 $^+$ (M-I $^+$)

[0037]

実施例 16

【化 4 4】



I-3f-2a:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-dmsO}$) δ : 1.39(3H, J = 7.2 Hz), 2.99 and 3.44(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.56(1H, q, J = 7.2 Hz), 4.68 and 5.16(2H, ABq, J = 13.2 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.71(1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 6.83 and 8.46(4H,

A2B2q, $J = 6.6$ Hz), 7.42(2H, s), 8.19(2H, s), 9.71(1H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3409, 3205, 1776, 1656, 1539, 1375, 1168, 1035, 842 .

Positive ESIMS: m/z 582 $[M+H]^+$. Negative ESIMS: m/z 580 $[M-H]^-$.

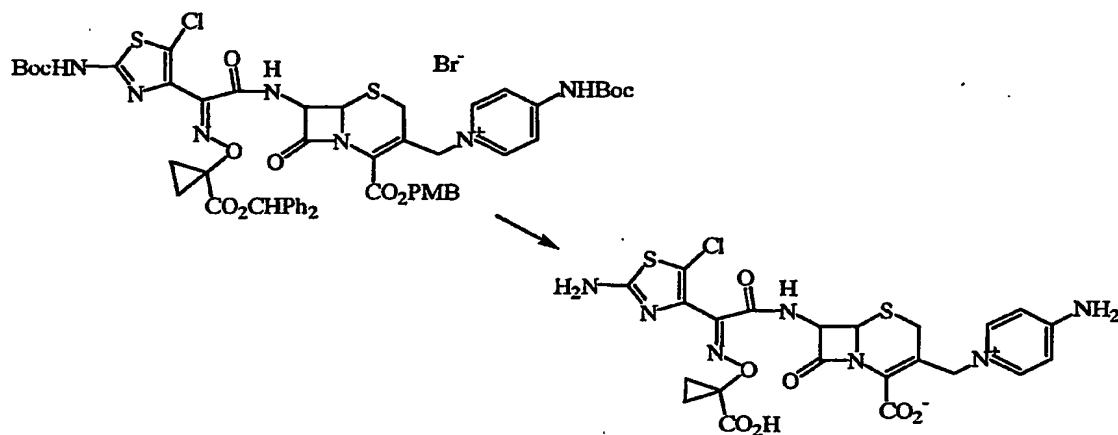
四級塩エステル:

^1H -NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 1.53(9H, s), 1.56(9H, s), 1.61(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.18 and 3.75(2H, ABq, $J = 18.6$ Hz), 3.83(3H, s), 4.99(1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.09(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.21 and 5.31(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.27 and 5.47(2H, ABq, $J = 13.8$ Hz), 5.94(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.90(2H, $J = 9$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.31 - 7.36(12H, m), 7.96(2H, m), 8.73(1H, d, $J = 6.6$ Hz) .

IR (KBr) cm^{-1} : 3401, 2978, 2935, 1793, 1741, 1719, 1642, 1587, 1532, 1247, 1148, 1063, 701 .

実施例 17

【化 4 5】



I-3c-2a :

^1H -NMR (D_6 - DMSO) δ : 1.28 - 1.36 (4H, m), 3.03 and 3.44(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.72 and 5.12(2H, ABq, $J = 13.8$ Hz), 5.05(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.71(1H, dd, $J = 4.8, 8.7$ Hz), 6.85 and 8.40(4H, A2B2q, $J = 6.6$ Hz), 7.45(2H, s), 8.27(2H, s), 9.71(1H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3349, 3199, 1776, 1656, 1538, 1376, 1170, 1035, 972 .

Positive ESIMS: m/z 594 $[M+H]^+$. Negative ESIMS: m/z 592 $[M-H]^-$.

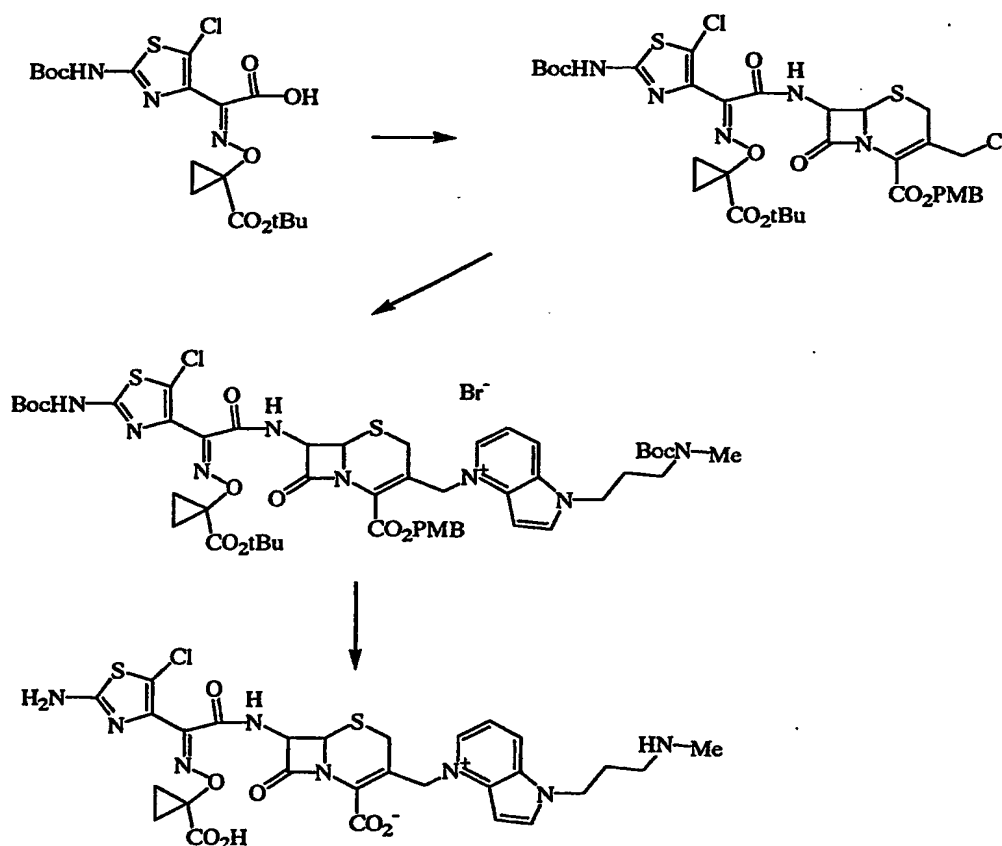
四級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35(9H, s), 1.41 - 1.54(22H, m), 3.22 and 3.89(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.83(3H, s), 5.12(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.22 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.48 and 5.64(2H, ABq, $J = 8.4$ Hz), 6.02(1H, dd, $J = 5.1, 9$ Hz), 6.91 and 7.34(4H, A2B2q, $J = 8.4$ Hz), 8.17(1H, br s), 8.38 and 8.93(4H, A2B2q, $J = 7.5$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 9$ Hz), 10.2(1H, s) .
 IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3249, 2979, 2935, 1794, 1718, 1642, 1586, 1532, 1458, 1370, 1247, 1149, 1031, 838 .

【0038】

実施例 18

【化46】



I-3c-5d:

$^1\text{H-NMR}$ (D2O) δ : 1.26-1.32 (4H, m), 2.31(2H, q like), 2.68(3H, s), 3.06(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.15 and 3.39(2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.54(2H, t like), 5.17(1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.57 and 5.68(2H, ABq, $J = 15$ Hz), 5.80(1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.05(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.70(1H, t, $J = 7$ Hz), 8.13(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.65(1H, d, $J = 6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 2820, 1773, 1608, 1540, 1395, 1225, 1033, 968, 761

Positive ESIMS: m/z 689 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Negative ESIMS: m/z 687 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

四級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.41(9H, s), 1.46-1.52(22H, m), 2.23(2H, m), 2.92(3H, s), 3.35 and 3.78(2H, ABq, $J = 18$ Hz), 3.38(2H, m), 3.81(3H, s), 4.45(2H, t like), 5.20(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.24 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.4$ Hz), 5.76 and 5.90(2H, ABq, $J = 14.1$ Hz), 6.02(1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz), 6.87 and 7.33(4H, A2B2q, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (1H, br s), 7.64 (1H, t like), 8.02(1H, br s), 8.30(2H, m), 8.51(2H, d like), 8.61(1H, d, $J = 9$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 3253, 2976, 2932, 1793, 1716, 1685, 1632, 1613, 1549, 1516, 1455, 1392, 1367, 1248, 1152, 1031, 754.

3-Cl メチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.41(9H, s), 1.47-1.53(13H, m), 3.48 and 3.63(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.82(3H, s), 4.49(2H, s), 5.06(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.08(1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.21 and 5.28(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.99(1H, dd, $J = 5.1, 9.3$ Hz), 6.91 and 7.36(4H, A2B2q, $J = 8.7$ Hz), 8.13(1H, br s), 8.59(1H, d, $J = 9.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3378, 3268, 2979, 2935, 2838, 1793, 1719, 1613, 1550, 1517, 1457, 1369, 1248, 1154, 1032.

7位側鎖:

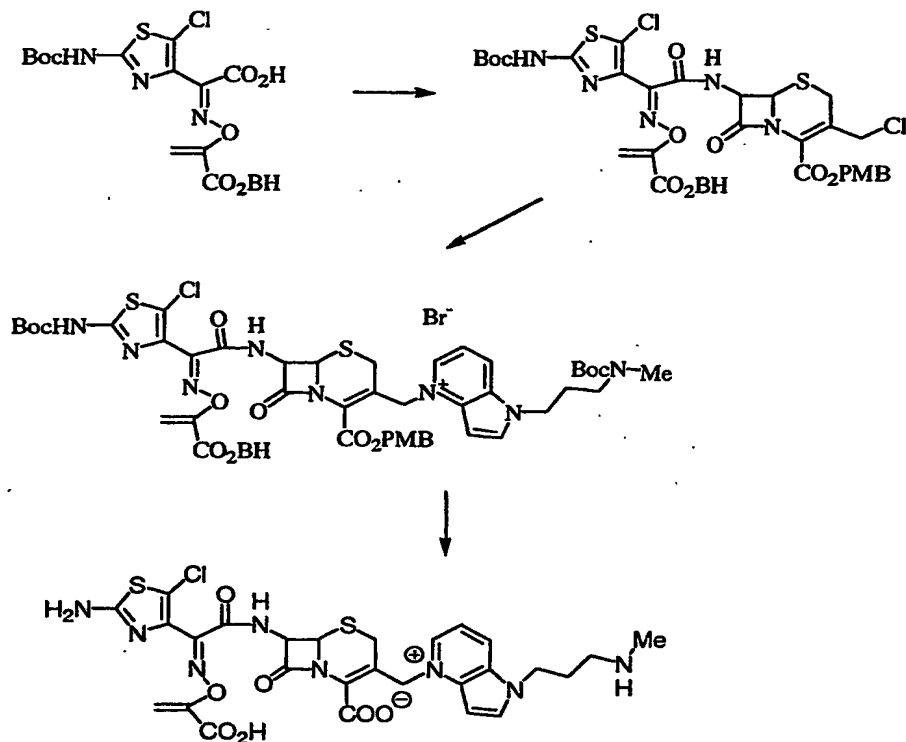
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.40(9H, s), 1.43-1.55(13H, m).

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 3405, 2983, 2935, 1719, 1626, 1550, 1153.

【0 0 3 9】

実施例 19

【化 47】



I-3b-5d :

¹H-NMR (D₂O) δ : 2.31(2H, q like, J = 7.5 Hz), 2.68(3H, s), 3.04(2H, t like), 3.17 and 3.31(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.53(2H, t like), 5.10(1H, d, J = 2.1 Hz), 5.12(1H, d, J = 4.5 Hz), 5.27(1H, d, J = 2.1 Hz), 5.51 and 5.76(2H, ABq, J = 15 Hz), 5.88(1H, d, J = 4.5 Hz), 6.99(1H, d, J = 3.6), 7.67(1H, dd, J = 6.4, 8.1 Hz), 8.12(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.59(1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63(1H, d, J = 6.4Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3398, 1774, 1606, 1539, 1498, 1468, 1392, 1203, 759 .

Positive ESIMS: m/z 675 [M+H]⁺ .

元素分析 C₂₇H₂₇N₈O₇S₂Cl · 5.5H₂Oとして

計算値 : C, 41.89; H, 4.95; N, 14.47; S, 8.28; Cl, 4.58 (%)

実験値 : C, 41.92; H, 4.72; N, 14.49; S, 8.38; Cl, 4.66 (%)

四級塩エステル :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.53(9H, s), 2.20(2H, m), 2.90(3H, s) 3.19 and 3.64(2H, ABq, $J = 18$ Hz), 3.36(2H, t like), 3.78(3H, s), 4.42(2H, t like), 4.95(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.20 and 5.28(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.59(1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.75(1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.84(1H, dd, $J = 4.8, 8.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.89(1H, s), 7.04(1H, br s), 7.23 $^-$ 7.36 (1 2H, m), 7.62(1H, m), 8.20(1H, m), 8.46(1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.56(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.65(1H, m) .

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3403, 1793, 1720, 1685, 1632, 1613, 1551, 1517, 1154 .

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53(9H, s), 3.23 and 3.43(2H, ABq, $J = 18$ Hz), 3.80(3H, s), 4.36 and 4.55(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 4.75(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.16 and 5.25(2H, ABq, $J = 11.4$ Hz), 5.61(1H, d, $J = 1.8$), 5.81(1H, d, $J = 1.8$), 5.88(1H, dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz), 6.87 $^-$ 6.92 (3H, m), 7.16 $^-$ 7.39 (12H, m), 8.56(1H, br s).

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3403, 1793, 1725, 1613, 1550, 1517, 1248, 1215, 1155.

7位側鎖:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 5.65(1H, d, $J = 2.4$), 5.75(1H, d, $J = 2.4$), 6.93(1H, s), 7.27 $^-$ 7.34(10H, m).

Positive FABMS(Matrix:m-NBA): m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 580 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1115 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

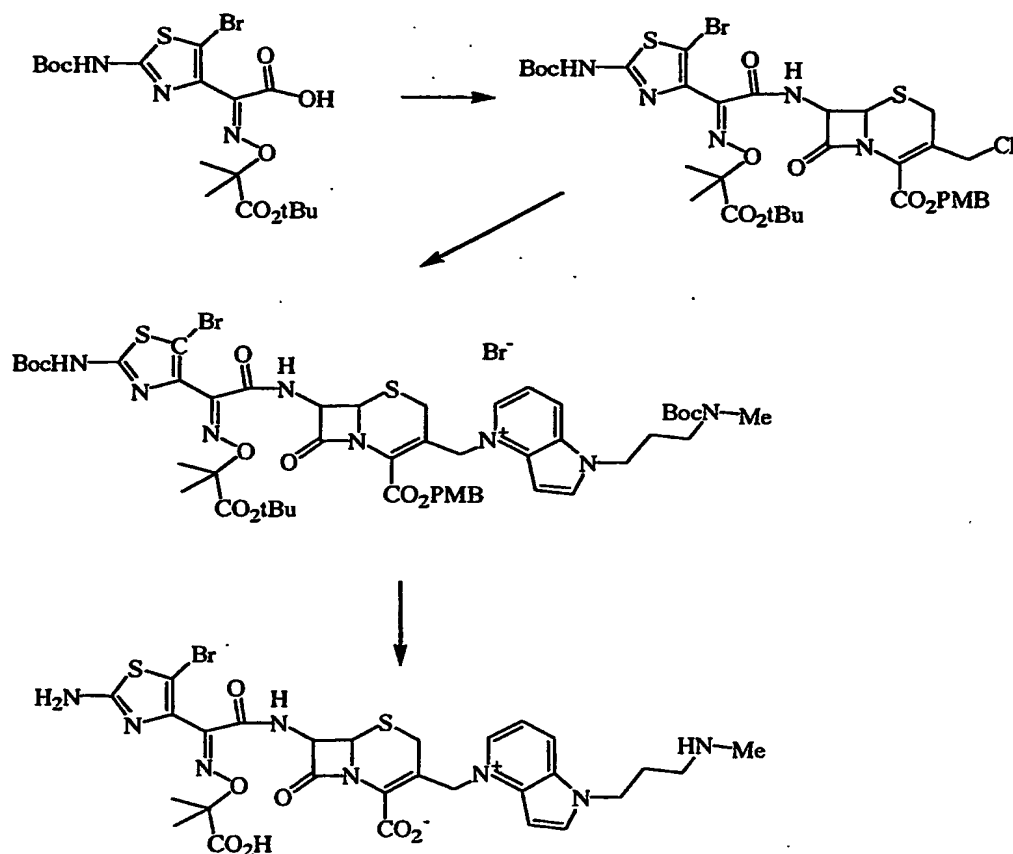
Negative FABMS(Matrix:m-NBA): m/z 556 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 1113 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3602, 3404, 1723, 1603, 1550, 1285, 1253, 1227, 1155 .

【0 0 4 0】

実施例 2 0

【化 48】



I-4d-5d :

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.47 (6H, s), 2.30 (2H, q like), 2.68 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 8 Hz), 3.18 and 3.39 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.52 (2H, t like), 5.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.56 and 5.68 (2H, ABq, J = 15 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.68 (1H, t like), 8.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3405, 1772, 1608, 1535, 1394, 1362, 1160, 790, 760.

Positive ESIMS: m/z 735 [M+H]⁺. Negative ESIMS: m/z 733 [M-H]⁻.

元素分析 C₂₈H₃₁N₈O₇S₂Br · 5H₂Oとして

計算値: C, 40.73; H, 5.00; N, 13.57; S, 7.77; Br, 9.68 (%)

実験値: C, 40.67; H, 4.91; N, 13.39; S, 7.50; Br, 9.64 (%)

四級塩エステル：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43(9H, s), 1.48(9H, s), 1.51(3H, s), 1.59(3H, s), 2.22(2H, m), 2.91(3H, s), 3.37(2H, t like), 3.31 and 3.80(2H, ABq, $J = 18.6$ Hz), 3.82(3H, s), 4.45(2H, t like), 5.19(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.23 and 5.30(2H, ABq, $J = 11.4$ Hz), 5.64 and 5.79(2H, ABq, $J = 15$ Hz), 6.07(1H, dd, $J = 5.4, 9$ Hz), 6.87 and 7.33(4H, A2B2q, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, br s), 7.67(1H, t like), 8.06 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8.26(1H, br s), 8.39(1H, br s), 8.52(1H, d, $J = 9$ Hz), 8.58(1H, d, $J = 6$ Hz) .

IR (KBr) cm^{-1} :

3-Clメチル体：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43(9H, s), 1.52(9H, s), 1.62(6H, s), 3.48 and 3.65(2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 3.82(3H, s), 4.44 and 4.55(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 5.04(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.19 and 5.27(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 6.03(1H, dd, $J = 5.1, 9$ Hz), 6.91 and 7.35(4H, A2B2q, $J = 8.7$ Hz), 8.02(1H, d, $J = 9$ Hz), 8.17(1H, br s) .

IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 2980, 2935, 2837, 1789, 1720, 1614, 1549, 1516, 1369, 1248, 1155 .

7位側鎖：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.49(9H, s), 1.53(3H, s), 1.56(3H, s) .

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3406, 3019, 2983, 2937, 1724, 1544, 1369, 1226, 1151 .

Positive ESIMS: m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 530 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

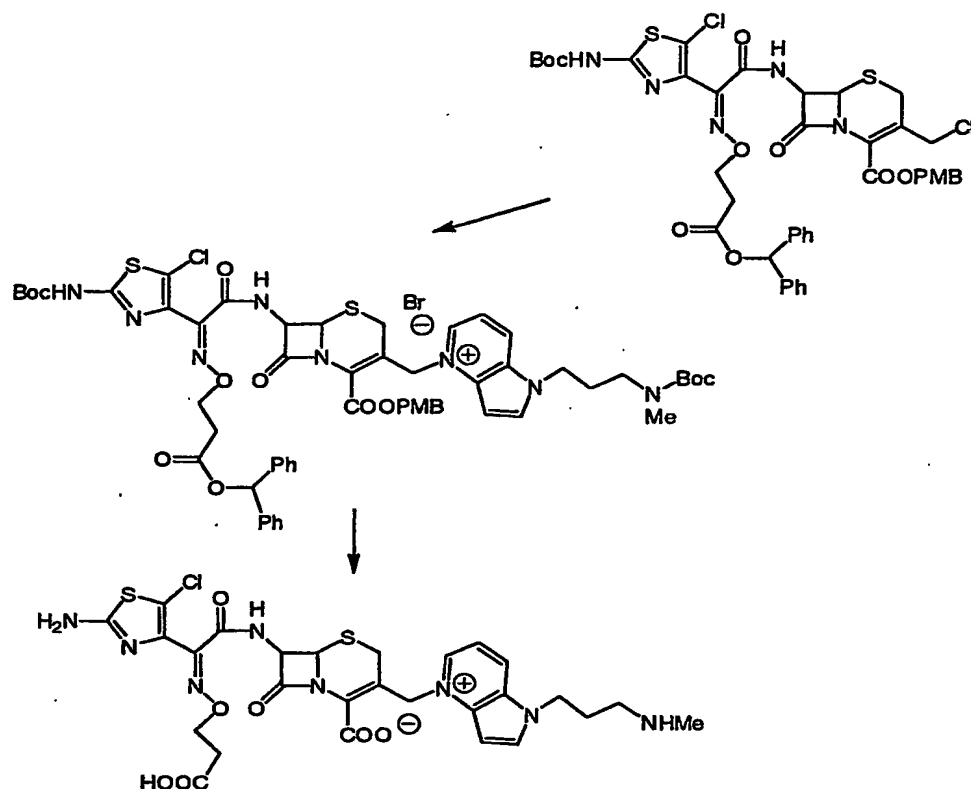
Negative ESIMS: m/z 506 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 528 $[\text{M}+\text{Na}-2\text{H}]^-$

【 0 0 4 1 】

さらにその他の実施例化合物を以下に示す。

実施例 2 2

【化 49】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.31(2H, m), 2.59(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.69(3H, s), 3.06(2H, m), 3.21 and 3.35 (2H, ABq, $J = 17.7$ Hz), 4.39(2H, m), 4.53(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.14(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.54 and 5.71(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.76(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.13(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.66(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3397, 3132, 2458, 1775, 1615, 1540, 1499, 1466, 1389, 1223, 1164, 1122, 1063, 1027.

MS(ESI): 677 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 2.8 \text{ H}_2\text{O}$

計算値: C, 44.57; H, 4.79; N, 15.40; Cl, 4.87; S, 8.81 (%)

実験値: C, 44.51; H, 4.57; N, 15.37; Cl, 4.81; S, 8.66 (%)

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52(9H, s), 2.89(2H, m), 3.28 and 3.53(2H, ABq, $J =$

18.3 Hz), 3.81(3H, s), 4.22 and 4.54(2H, ABq, $J = 12.0$ Hz), 4.59(3H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.95(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.17 and 5.26(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.90(1H, dd, $J = 4.8$ and 8.7 Hz), 6.84(1H, s), 6.90(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24-7.38(12H, m), 7.48(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.50(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3283, 3062, 3031, 2978, 2836, 1789, 1721, 1613, 1549, 1515, 1454, 1386, 1369, 1302, 1246, 1158, 1096, 1063, 1031.

MS(ESI): $910^+(\text{M}+\text{H}^+)$

元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0.3 \text{CHCl}_3 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 52.96; H, 4.49; N, 7.30; S, 6.69; Cl, 10.72 (%)

実験値: C, 52.91; H, 4.34; N, 7.33; S, 6.64; Cl, 10.74 (%)

四級塩エステル:

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.37(9H, s), 1.46(9H, s), 2.03(2H, m), 2.77(3H, brs), 2.87(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.18(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.28 and 3.35(2H, m), 3.75(3H, s), 4.36(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.43(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.15(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.21 and 5.29(2H, ABq, $J = 11.7$ Hz), 5.66 and 5.72(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.94(1H, dd, $J = 4.8$ and 9.0 Hz), 6.75(1H, s), 6.88(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.99(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.20-7.40(12H, m), 7.78(1H, dd, $J = 6.0$ and 8.1 Hz), 8.43(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.59(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.88(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.72(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.1(1H, brs).

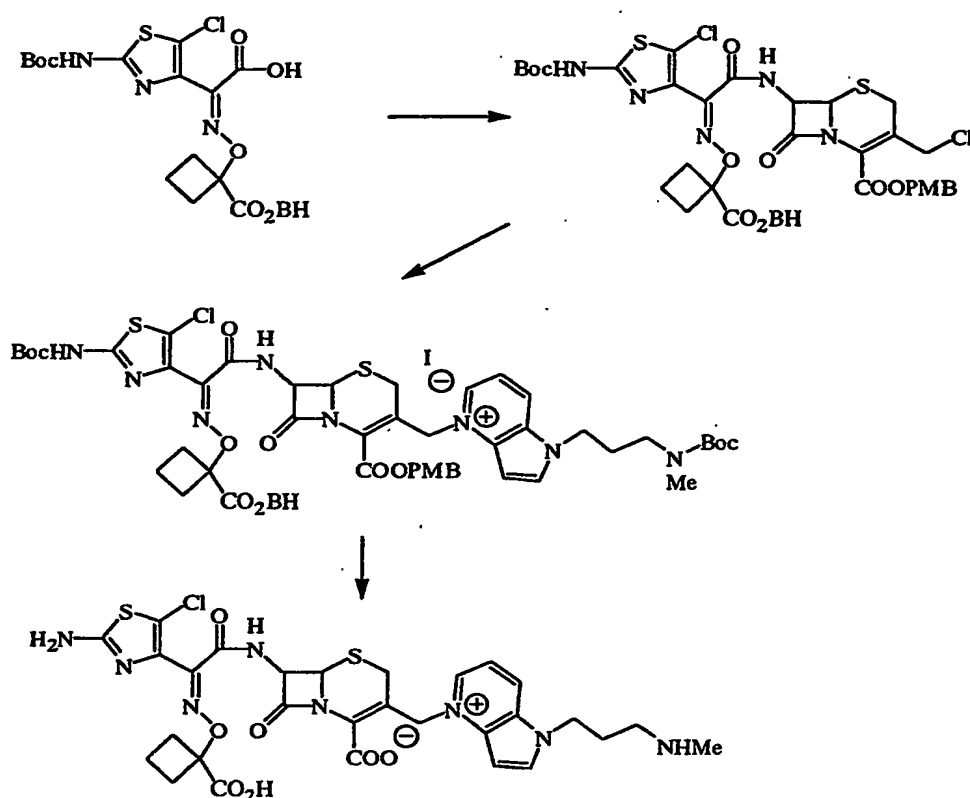
IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 3061, 3031, 2975, 2934, 1791, 1719, 1685, 1630, 1613, 1548, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1247, 1156, 1029.

MS(ESI): $1163^+(\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{ClN}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+)$

【 0 0 4 2 】

実施例 2 3

【化50】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.90(2H, m), 2.31(4H, m), 2.44(2H, m), 2.68(3H, s), 3.05(2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.17 and 3.39 (2H, ABq, $J = 18.0$ Hz), 4.54(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.20(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.56 and 5.69(2H, ABq, $J = 15.0$ Hz), 5.83(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.4 Hz), 8.12(1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.60(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64(1H, d, $J = 6.3$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 2948, 1774, 1610, 1538, 1498, 1458, 1392, 1287, 1236, 1158, 1120, 1064, 1032.

MS(ESI): 703 $^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 6.5 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 42.46; H, 5.41; N, 13.66; Cl, 4.32; S, 7.82 (%)

実験値: C, 42.34; H, 4.87; N, 13.71; Cl, 4.39; S, 7.79 (%)

7位側鎖:

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.47(9H, s), 1.75-2.00(2H, m), 2.20-2.38(2H, m), 2.44-2.54(2H, m), 6.82(1H, s), 7.1-7.5(10H, m), 12.0(1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1} : 3209, 3064, 3031, 2980, 2955, 1719, 1619, 1554, 1495, 1454, 1394, 1370, 1295, 1249, 1204, 1155, 1067, 1037.

MS(ESI): 586 $^+$ (M+H $^+$)

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}_1 \cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 55.18; H, 5.06; N, 6.89; Cl, 5.82; S, 5.26 (%)

実験値: C, 55.17; H, 4.92; N, 7.28; Cl, 5.65; S, 5.24 (%)

3-Clメチル体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53(9H, s), 2.05-2.18(2H, m), 2.47-2.78(4H, m), 3.26 and 3.51(2H, ABq, $J = 18.3 \text{ Hz}$), 3.82(3H, s), 4.40 and 4.56(2H, ABq, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 4.96(1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 5.24(1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 5.21 and 5.27(2H, ABq, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 5.97(1H, dd, $J = 5.1$ and 9.6 Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.92(1H, s), 7.25-7.31(10H, m), 7.35(2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.44(1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 8.00(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3378, 3285, 3063, 3031, 2978, 2836, 1790, 1722, 1613, 1585, 1549, 1515, 1454, 1385, 1368, 1300, 1247, 1203, 1156, 1112, 1098, 1063, 1034.

MS(ESI): 936 $^+$ (M+H $^+$)

4級塩エステル:

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.36(9H, brs), 1.46(9H, s), 1.79-2.09(2H, m), 2.03(2H, quintet-like), 2.30-2.61(4H, m), 2.77(3H, brs), 3.17(2H, t-like), 3.30 and 3.42(2H, ABq, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 3.76(3H, s), 4.43(2H, t-like), 5.21(1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 5.22 and 5.31(2H, ABq, $J = 11.7 \text{ Hz}$), 5.71(2H, brs), 6.01(1H, dd, $J = 4.8$ and 8.7 Hz), 6.82(1H, s), 6.90(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 7.21-7.44(12H, m), 7.78(1H, dd, $J = 6.3$ and 8.1 Hz), 8.42(1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 8.63(1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 8.88(1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 9.77(1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 12.1(1H, brs).

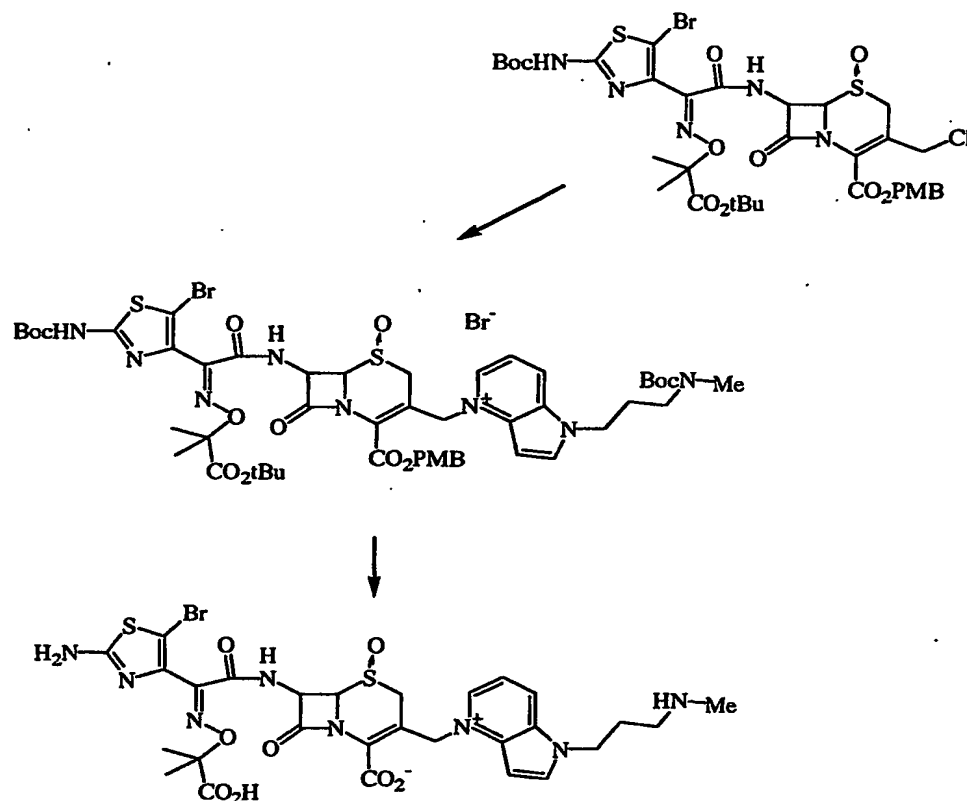
IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 3061, 2975, 1791, 1718, 1685, 1630, 1613, 1584, 1550

, 1515, 1495, 1455, 1392, 1367, 1298, 1248, 1155, 1123, 1065, 1030, 1018

【 0 0 4 3 】

実施例 2 4

【 化 5 1 】



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.50 (6H, br s), 2.30 (2H, q like), 2.69 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.38 and 3.63 (2H, ABq, $J = 18.3$ Hz), 4.52 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.63 and 5.75 (2H, ABq, $J = 15.3$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 6.0, 8.1$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3412, 1784, 1618, 1535, 1396, 1361, 1159, 858, 760.

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2\text{Br} \cdot 6.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 38.79; H, 5.09; N, 12.93; S, 7.40; Br, 9.22 (%)

実験値: C, 38.82; H, 4.85; N, 12.90; S, 7.43; Br, 9.02 (%)

4 級塩エステル(S-Oxide) :

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 2978, 2935, 1802, 1722, 1687, 1549, 1516, 1458, 1390, 1367, 1250, 1153, 1030, 766 .

3 -Clメチル体(S-Oxide) :

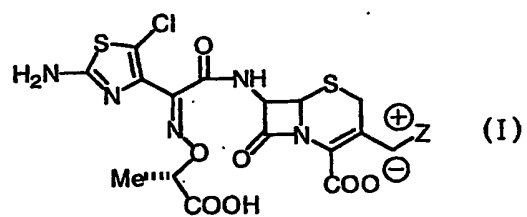
^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.52(9H, s), 1.61(6H, br s), 3.43 and 3.82(2H, ABq, $J = 18.6$ Hz), 3.82(3H, s), 4.24 and 5.03(2H, ABq, $J = 12.6$ Hz), 4.59(1H, dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz), 5.24 and 5.30(2H, ABq, $J = 12$ Hz), 6.19(1H, dd, $J = 5.1, 9.6$ Hz), 6.92 and 7.37(4H, A2B2q, $J = 6.6$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 10.2$ Hz), 8.37(1H, br s).

【 0 0 4 4 】

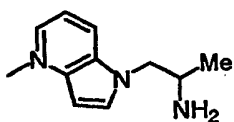
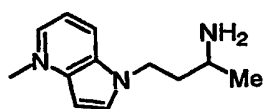
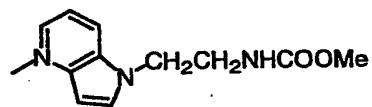
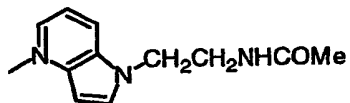
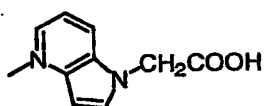
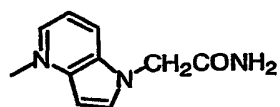
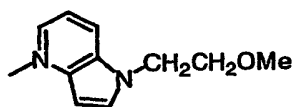
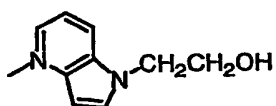
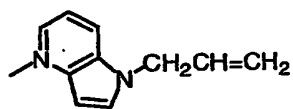
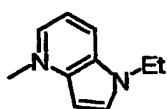
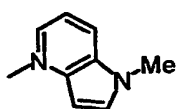
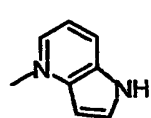
実施例 A

前記実施例に準じて以下の化合物 (I) を合成する。

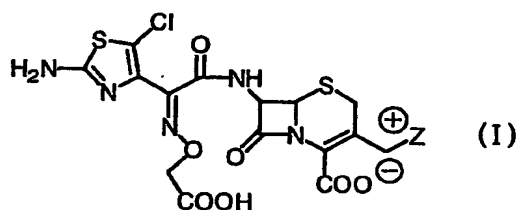
【化 54】



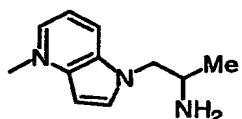
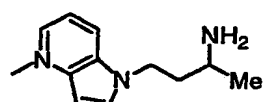
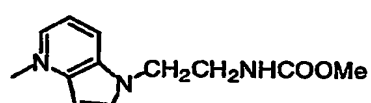
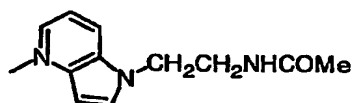
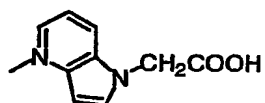
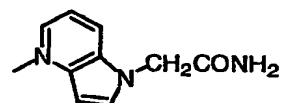
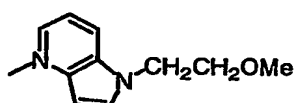
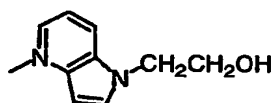
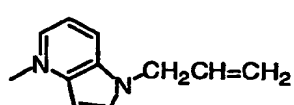
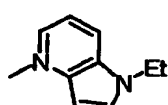
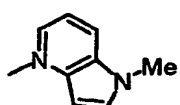
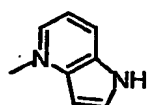
$Z =$



【化 5 5】



$Z =$



【0045】

試験例 1

本発明化合物 (I) の各種細菌に対する MIC 値 (最小発育阻止濃度) を、常法に従い寒天希釈法により求めた。結果を表 1 に示す。

【表1】

(単位: $\mu\text{g/ml}$)

実施例番号	比1	実1	実3	実4	実5	実8	実9	実18	実19	実20
<i>S.aureus</i> SR3637(H-MRSA) *1	>128	64	32	16	16	32	16	8	16	16
<i>S.epidermidis</i> SR25009(MRSE) *2	>128	32	32	8	8	32	8	4	8	16
<i>E.cloacae</i> SR4321(Bla++) *3	64	16	16	4	8	4	2	2	1	8
<i>P.aeruginosa</i> SR24-12 *3	64	8	8	8		4	4	4	8	4

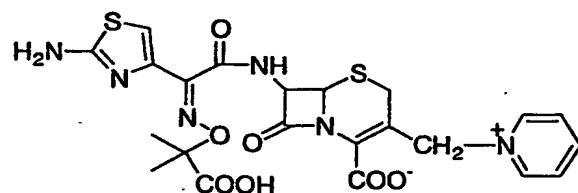
*1 メチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌

*2 メチシリン高度耐性表皮ブドウ球菌

*3 AmpC高産生セフェム耐性株

【化 5 2】

比較例 1



上記結果は、比較例 1 の化合物（セフトジダイム）に比べて、アミノチアゾール環部分にハロゲン等の置換基を有する本発明化合物（I）が、高度耐性のMRSAやMRSE、あるいは緑膿菌を含むセフェム耐性株等の各種細菌に対して強い抗菌作用を有することを示す。

製剤例 1

実施例 1 の本発明化合物を粉末充填することにより注射剤を調製する。

【0046】

【発明の効果】

本発明化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む種々の細菌に対して強い抗菌作用を示す。特に、 β -ラクタマーゼに安定であり、 β -ラクタマーゼ産生の緑膿菌を含むセフェム耐性菌に対しても非常に有効である。また体内動態もよく、水溶性も高いので、特に注射薬として好適である。

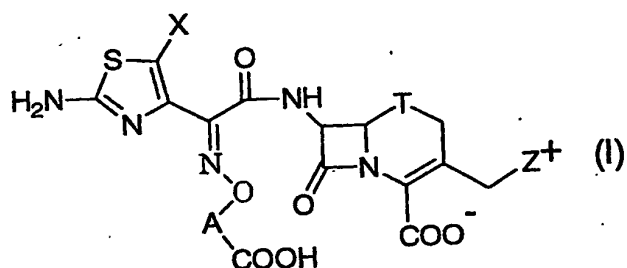
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 グラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む種々の細菌に対して有効な抗菌剤の提供。

【解決手段】 式：

【化1】



(式中、Tは、S、SOまたはO；Xはハロゲン、低級アルキル等；Aは置換されていてもよい低級アルキレン；Z⁺は、置換されていてもよいカチオン基を有するN原子含有ヘテロ環式基)で示される化合物。

特 2 0 0 2 - 0 7 3 5 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名 塩野義製薬株式会社